

Monograph

La Problemática Multifactorial de la Obesidad. Las Dificultades que se Imponen al Enmagrecimiento por Actividad Física

Prof. Jorge Luis Roig

RESUMEN

Tratar el exceso de peso a través del ejercicio físico, implica reconocer cuestiones propias del mismo que admiten desde lo biológico, un perfil tanto metabólico, orgánico, físico como funcional que subyace en un número representativo de individuos que presentan sobrepeso. En estas condiciones, la estrategia debería plantearse a partir de la atención de razones que tienen que ver con esta realidad multifacética y, por lo tanto, considerar que la situación a enfrentar implicará buscar soluciones en tres áreas bien definidas, la nutrición, la suplementación nutricional y la actividad física. Por ello tornase imperioso admitir que el conocimiento de fenómenos ligados al tejido adiposo y muscular son los pilares sobre los que deberá asentarse el pensamiento que guíe toda maniobra tendiente a mejorar no solo el exceso de peso corporal sino, sobre todo, la calidad de vida del sujeto, incluso del denominado magro metabólicamente obeso.

Palabras Clave: obesidad, receptores, adrenérgicos, insulina, malonil-coa, actividad

CUESTIONES METABOLICAS DE LA NUTRICION

La mayoría de las veces que se plantea la ayuda al obeso (Ob), se ve reducir la problemática a un asunto que pasa casi ineludiblemente por el aspecto nutricional, esto es, el control calórico de la ingesta. Pareciera que la situación quedara sometida a una relación meramente acotada al "in put-out put" de Kcal, en la cual el desequilibrio positivo de la ingestión respecto del gasto fuera el causante primario de esta realidad. Si bien es cierto que todo exceso de calorías se traduce en una acumulación energética bajo la forma de gordura, no menos cierto es que la pérdida calórica no depende únicamente de la cantidad y calidad de la actividad que diariamente se realice. Otros factores subyacen para desequilibrar positivamente la ecuación hacia el acúmulo, elementos estos que deben ser considerados por cuanto su reconocimiento puede ayudar a alcanzar los objetivos. Así por caso, el tener una tasa metabólica enlentecida, una merma en la capacidad para transportar ciertos nutrientes al interior celular o un exceso de algunos de ellos dentro del citosol, pueden resultar factores que favorezcan el depósito de grasas en nuestro cuerpo. Valga por caso la situación que se aprecia en aquellos sujetos que presentan altos sus valores de triglicéridos en sangre y/o en músculo, o crónicamente elevada la glucemia, que evidencian una marcada incapacidad para metabolizar las gorduras como nutrientes energéticos. Los cambios específicos y positivos que ocurren como producto del ejercicio físico, tanto a nivel intracelular como en las superficies membranosas de las células musculares y adiposas y que redundan en una mejor captación de los nutrientes mencionados, tornan a la práctica sistemática de la actividad física adecuada como un aliado importantísimo para la conquista de transformaciones

que alteran favorablemente la situación mencionada. No es reciente la afirmación de muchos científicos que aseguran que el ejercicio físico bien puede convertirse en el camino funcional para la prevención y atención de distintas dolencias de origen metabólico, muchas de ellas asociadas a disfunciones en las membranas de los adipocitos y de las fibras musculares. Solo que no es cualquier actividad física la que puede ayudar a resolver la problemática; es por ello que insistimos en que primero debemos conocer la intimidad de los tejidos adiposo y muscular y sus disfunciones metabólicas para luego sí abordarlos con el estímulo físico adecuado.

Con el objetivo de analizar mejor la situación global en la que se encuentra potencialmente una persona que tiene exceso de peso graso, analizaremos aspectos vinculados a cuestiones de índole metabólica y cito-estructural para poder comprender de una manera más contextualizada la realidad en la que puede estar inmerso un sujeto con un significativo sobrepeso graso.

TEJIDO ADIPOSO: CARACTERISTICAS PARTICULARES Y FUNCIONALES

Es normal reconocer al tejido adiposo como un reservorio energético. Sus células, los adipocitos, almacenan energía en forma de grasa (triglicéridos). Sin embargo, este tejido es mucho más que un depósito energético. Numerosas moléculas son secretadas por los adipocitos (leptina, TNF α , angiotensina, resistina, estrógenos, etc) lo que advierte sobre una verdadera función endocrina (y también autocrina y paracrina) ya que las mismas son capaces de actuar sobre órganos blanco. A su vez, se identifican claramente dos tipos de tejido adiposo, el blanco (TAB) y el marrón (TAM). Las diferencias funcionales y de estructura entre ambos son múltiples, destacándose fisiológicamente el TAM por su alta capacidad termogénica y el TAB por ser el regulador de la ingesta y gasto energético a través de la producción de leptina. Esta hormona es la responsable de informar al cerebro sobre el estado nutricional del sujeto, por lo que se la ha considerado muy especialmente, desde su descubrimiento (1994), en los trastornos de obesidad (OB).

El TAB, como ya fue expresado, es un enorme reservorio de energía, la que se encuentra acumulada bajo la forma de triglicéridos (TG). Estos proceden básicamente de los quilomicrones y VLDL circulantes. La inclusión de TG desde la sangre hacia el adipocito depende de la hidrólisis de los mismos, tarea subordinada a la enzima lipoproteinlipasa (LPL) presente en el endotelio de los capilares del tejido adiposo. Así, los ácidos grasos libres (AGL) obtenidos de esta reacción hidrolítica se incorporan a la célula grasa a través de la denominada lipogénesis. Existe además la llamada lipogénesis de novo que es el fenómeno de formación de AG a partir de precursores como la glucosa. El proceso opuesto a la lipogénesis es la lipólisis, donde los TG intraadipocíticos son hidrolizados a AGL y glicerol, paso dependiente de la lipasa hormonosensible (LH $_s$). Esta enzima es altamente susceptible a aquellas hormonas capaces de generar la estimulación de la adenilatociclasa y formación de AMPc. Este fenómeno está claramente expresado en la participación de las catecolaminas accionando sobre los receptores β -adrenérgicos de los adipocitos, por ejemplo. Lo opuesto se observa en situaciones donde las catecolaminas estimulan los receptores α_2 -adrenérgicos, momento en que se inhibe la lipólisis con menor producción de adenilatociclasa y AMPc. De esta observación se desprende una doble acción de las catecolaminas sobre los lípidos, siendo su efecto neto el resultado del balance de la estimulación entre los receptores α y β adrenérgicos.

CUESTIONES INHERENTES A LOS RECEPTORES ADRENERGICOS

Se reconoce en el adipocito la existencia de al menos 5 subtipos de receptores adrenérgicos diferentes, tres β -AR (β_1 , β_2 y β_3), un α_2A -AR y un α_1B -AR (Lafontan M et al., 1995). La estimulación de los β -AR presentes en las células adiposas genera AMPc mediante la activación de la adenilatociclasa. El aumento del AMPc intracelular activa la proteína quinasa A (PKA), la que estimula la LHs, quien una vez activada se transloca hacia la vacuola lipídica e hidroliza los TG almacenados.

La noradrenalina (NA) es estimuladora de ambos tipos de receptores, los alfa y los beta adrenérgicos. Sin embargo, la respuesta de uno u otro es diferente según se trate de un sujeto en situación de reposo o en actividad física. Dado que los receptores alfa son más sensibles a la NA, pequeñas descargas noradrenérgicas estimularán estos receptores, dando como producto final la inhibición de la lipólisis. Esto es lo que acontece normalmente en el reposo. Las situaciones de alto estrés físico producen por el contrario una elevada descarga hormonal, que generará una fuerte respuesta lipolítica por la estimulación de los beta receptores que poseen un umbral de excitación más elevado.

Como los receptores β y α_2 coexisten en un mismo adipocito, la cantidad y actividad de ambos tipos de receptores acabará por definir si las catecolaminas presentes en un determinado momento activan el depósito o la degradación de grasas del TAB (Soloveva V et al., 1997). Así entonces, el balance α_2/β -AR juega un papel clave en la regulación del metabolismo

energético y del peso corporal (Valet P et al., 2000).

Diferentes estudios sugieren también un protagonismo destacable de las hormonas sexuales en el metabolismo del tejido adiposo, lo que acontecería por afectación de la lipólisis mediante la alteración de la sensibilidad/densidad de los receptores α_2 y β . También lo harían actuando sobre otros puntos de la cascada lipolítica, modulando la actividad y/o expresión de la adenilatociclasa, la PKA o la LSH (Anderson LA et al., 2002; Giudicelli Y et al., 1993; Lacasa D et al., 1994; Malo A et al., 2001; Xu XF et al., 1991), y afectando a la incorporación de ácidos grasos a los tejidos mediante la LPL (Anderson LA et al., 2002). En el caso de la testosterona por ejemplo, ella ha sido descrita como una hormona antiadipogénica, ya que inhibe la diferenciación de los preadipocitos y la actividad de la LPL, con lo que acaba por reducir la entrada de ácidos grasos en la célula (De Pergola G, 2000). En cuanto a la progesterona, por el contrario, esta ejerce acciones proadipogénicas, al estimular el aumento del peso corporal y la ingesta, además de incrementar la actividad de la LPL en adipocitos maduros y la adiposidad en general. Otro dato interesante y vinculado a lo anterior, es que se ha demostrado la presencia de receptores de hormonas sexuales en los adipocitos (Mizutani T et al., 1994; O'Brien SN et al., 1998; Pedersen SB et al., 2001; Pedersen SB et al., 1996; Rodríguez-Cuenca S et al., 2005), lo que estaría sugiriendo que las hormonas sexuales pueden ejercer sus efectos sobre la regulación del metabolismo lipídico, en gran medida, a través de sus receptores en las propias células adiposas (Mizutani T et al., 1994).

DISTRIBUCION Y ACUMULACION DEL TEJIDO ADIPOSEO

El depósito de tejido adiposo en sitios bien definidos es el resultado del balance regional entre la movilización y el almacenamiento de grasas. Este fenómeno está bastante diferenciado entre los sexos, siendo en las mujeres de dominancia preferente en las zonas periféricas del cuerpo en tanto en los hombres es más de tipo central o abdominal. Parece ser que la movilización de los depósitos de lípidos en las mujeres está más acentuada en la zona visceral (acumulando en la periferia subcutánea), en tanto que en los hombres dicha utilización es mayor en las grasas periféricas (concentrando más en la región central del cuerpo). De esta predominancia surge entonces el ya mencionado balance regional, donde las mujeres depositan principalmente en las zonas periféricas (con alta estimulación alfa adrenérgica) y usan más la grasa central (de elevada estimulación beta adrenérgica) y los hombres muestran una acción exactamente a la inversa.

Se sabe que la grasa intra abdominal o central está asociada a patologías de orden metabólico y cardiovascular. Los individuos con una acumulación de grasa visceral (central o profunda) serían más sensibles a la estimulación β -adrenérgica de los adipocitos de esa zona, todo lo cual redundaría en una liberación acentuada de AG que se dirigen al hígado y que parecen ser los responsables de las alteraciones metabólicas hepáticas que generan hipertrigliceridemias, resistencia a la insulina, etc. Paralelamente a esta situación, esta población de gente con OB presentaría una disminuida respuesta lipolítica a la acción de las catecolaminas en la grasa subcutánea abdominal (alta estimulación α -adrenérgica y pobre estimulación β -adrenérgica). Así es pues como podríamos asociar a estos sujetos que se presentan con abdomen prominente a potenciales riesgos metabólicos, donde la abundante grasa subcutánea abdominal nos estaría reflejando a un individuo con alta probabilidad de tener algunas de las complicaciones asociadas a la intensa movilización de la gordura central o visceral.

CARACTERIZACION PATOLOGICA POTENCIAL DE LAS PERSONAS CON SOBREPESO-OBESIDAD

En los últimos años han sido presentados por la comunidad científica innumerables trabajos que anuncian sobre trastornos de diferente tipo asociados a la OB. Analizando las informaciones de los mismos, se aprecian algunas que merecen un detenido análisis por cuanto de su consideración bien puede surgir una valorable información que permita seleccionar la adecuada actividad física que mejor se integre al objetivo fijado para el Ob en la actividad física.

Examinaremos en esta primera parte cuestiones vinculadas a la insulina en las personas con sobrepeso, no solo por el protagonismo que ella tiene en el metabolismo de los nutrientes sino también para comprender cómo la pérdida de control en su liberación y acción puede significar una limitación en la conquista del objetivo de enmagrecimiento.

LA RESISTENCIA A LA INSULINA (RI)

La resistencia a la insulina (RI) se define como la disminución de la capacidad de esta hormona para accionar biológicamente sobre tejidos como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo.

La glucosa contenida en los alimentos que se ingieren es responsable del aumento en la secreción insulínica. Bajo una situación de incremento de la glucemia, la insulina favorecerá la captación y utilización de glucosa por los diferentes tejidos, entre ellos el músculo inactivo y el tejido adiposo a través de los "carriers" de glucosa (GLUT4). En muchas personas, no obstante, se presenta una situación en la cual la acción de la insulina está disminuida. Bajo esta condición, las respuestas a la hormona son biológicamente insuficientes en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. Por ejemplo en la RI, los valores basales de insulina se encuentran elevados, lo que acontece desproporcionadamente también luego de la ingestión de glucosa. Esto genera a su vez un aumento de los niveles de la hormona (hiperinsulinemia) así como de glucosa (hiperglucemia) en situaciones normales (sin ingestión de alimentos), algo que acaba por tornarse crónico y convertirse en los trastornos metabólicos más importantes asociados a la OB. Existen estudios que mostraron que ocho de cada diez Ob tenían RI y que el 25% de la población magra también la padece (los denominados magros metabólicamente obesos). A su vez la hiperinsulinemia y la OB se asocian a niveles altos de triglicéridos y bajos de colesterol HDL.

Los sujetos con RI presentan habitualmente hipertrigliceridemia, consecuencia de la acción de la insulina sobre el metabolismo de las VLDL, que incrementa su liberación a nivel hepático. Se observa también acrecentada la lipólisis en el tejido adiposo central, lo que genera un aumento de la oferta de ácidos grasos al hígado, como ya mencionamos, y con ello crecida la síntesis hepática de triglicéridos. Además hay una disminuida actividad de la lipoproteína-lipasa (LPL), lo que reduce el catabolismo de las VLDL y prolonga aun más la hipertrigliceridemia. Se sabe que el aumento en la disponibilidad de AGL circulantes, tanto in vivo como in vitro, interfiere con los procesos de captación, transporte y utilización de glucosa en el músculo esquelético (y cardíaco) inducidos por la insulina. El mecanismo íntimo de esta acción antiinsulínica de los AGL reside en su efecto inactivador (o reductor) de la activación de proteínas clave (IRS, fosfatidilinositol 3-cinasa) en la transmisión de señales post-receptor. Esto ya había sido propuesto por Randle (ciclo de Randle) para explicar cómo la presencia elevada de AG en el citosol limitaba el uso de glucosa por la mitocondria.

Investigadores como Abel y cols. han aportado información que alude a que factores circulantes (resistina) producidos por el adipocito son determinantes para la sensibilidad a la insulina de los tejidos muscular y hepático. En razón a que esta disminución en el transporte de glucosa no se observa in vitro, los autores sugieren que este defecto en el músculo se debe a una alteración en la liberación de dichos factores circulantes generados en el tejido adiposo, dependientes a su vez, de la captación de glucosa.

Agregamos aquí también que las personas Ob tienen disminuido el número de receptores insulínicos, apreciándose además una menor sensibilidad de los mismos a la hormona.

Otros factores que se presentan vinculados a la RI son la obesidad androide en la mujer y el índice cintura-cadera en el hombre (waist-hip ratio = > 0.85). Esto estaría advirtiendo sobre la particularidad que tiene la distribución del tejido adiposo en los sujetos en cuanto a la génesis de la RI y no solamente el grado de OB.

Cabe mencionar que factores adquiridos han sido relacionados con la RI. Entre ellos se destacan el estilo de vida moderno y occidental, con dietas muy elevadas en calorías y ricas en grasas saturadas, con muy poca o ninguna actividad física y asociado a todo esto, la OB.

Más recientemente ha sido desarrollada la idea de que la RI por sí sola no es capaz de aumentar la problemática metabólica que conduciría a una diabetes tipo 2 (DBT2). Distintos investigadores sostienen que para que esta patología se desarrolle deberá haber una directa afectación de las células β pancreáticas. Así, diversas investigaciones muestran como el exceso de nutrientes calorinérgicos (hidratos de carbono y lípidos) son los responsables de la disfunción de las células productoras de insulina. Ha surgido por ello la idea definida como "hipótesis de la toxicidad a los nutrientes", lo que derivó en las dos teorías sobre las que se trabaja enfáticamente: la "lipotoxicidad y la glucotoxicidad". Esta línea de investigación se basa en el conocimiento de la capacidad que tienen tanto los CHO como los lípidos de modificar la expresión de determinados genes. Las células β pancreáticas no solo dan respuesta a la elevación de los niveles de glucemia, también responden a los AG y ciertos aminoácidos (AA). La glucolipotoxicidad se desarrolla cuando ambos nutrientes (glucosa y ácidos grasos) se encuentran elevados. El incremento en la concentración extracelular de ácidos grasos activa la β -oxidación mitocondrial, el desacoplamiento mitocondrial (menor producción de ATP) y la β -oxidación peroxisomal. Pero este proceso de detoxificación no es efectivo en condiciones de hiperglucemia. En primer lugar la β -oxidación mitocondrial se ve reducida por los elevados niveles de malonil-CoA, que aumenta su producción ante la alta glucemia generando inhibición de la actividad de la carnitin-palmitoil transferasa-I (CPT-I) y con ello se detiene la inclusión de AG a la mitocondria.

Debemos recordar aquí, que los aumentos en la producción de malonil-Coa están vinculados también a depósitos musculares de glucógeno saturados. Bajo estas circunstancias (propia de la inactividad física, por ejemplo), todo desequilibrio positivo en el consumo nutricional de CHO hará que el ingreso de azúcares al interior celular tenga como destino directo la inclusión a la mitocondria para su degradación. En estas condiciones, el ciclo de Krebs comenzará a producir citrato, el que saldrá al exterior mitocondrial convirtiéndose en el precursor inmediato de malonil-Coa. La acetil-Coa carboxilasa (ACC) es la enzima lipogénica estimulada por el citrato, que cataliza la carboxilación de acetil-Coa a malonil-Coa. Ahora entonces lo que se interrumpe es el ingreso de los ácidos grasos de cadena larga al interior mitocondrial ya que la CPT1 es la responsable de la inclusión del complejo acil-carnitina (formado por la unión de carnitina y un AG) a la mitocondria pero ella es inhibida, como dijimos, por la elevación de malonil-Coa. Entre las causas por las que la malonil-Coa se acumula, destacamos las altas concentraciones intracelulares de triglicéridos así como la pobre formación de AMPc, algo que ya destacamos anteriormente. En estas condiciones tanto al ACC como la sintetasa de ácidos grasos están inhibidas, lo que origina inexorablemente la aglomeración del precursor lipídico malonil-Coa. De allí que el azúcar que ingresa del exterior pueda ser un vehículo de estimulación lipogénica al ser precursor de malonil-Coa y también un inhibidor del uso de lípidos por la mitocondria en caso de que produzca elevadas cantidades de malonil-Coa que acaba por interrumpir el ingreso de AG al interior mitocondrial por inhibición de la CPT1.

Por otro lado, toda inhibición de la ACC traerá como consecuencia la detención del paso lipogénico, por reducción en la formación de malonil-Coa. La inhibición de la ACC se da cuando se forman cantidades importantes de AMP, como por ejemplo durante la contracción muscular. Así por ejemplo, una reducción de un 10% de la concentración de ATP produce un aumento del 400% de AMP muscular. Este AMP activa la enzima AMPK, responsable directa de tal inhibición, lo que se acompañará de la incorporación de AG al interior mitocondrial. Cabe aquí mencionar que también la leptina incrementa la actividad de la AMPK, algo que se ve seriamente alterado en los sujetos que presentan resistencia a la leptina (como por ejemplo muchos sujetos con OB), donde la falta de estimulación de la AMPK acaba por generar acumulación de malonil-Coa y detención de la lipólisis a nivel de músculos y tejido adiposo por los procesos ya mencionados.

ACTIVIDAD FISICA EN LA PREVENCION Y CONTROL

El ejercicio de tipo aeróbico aumenta la proporción de fibras musculares tipo I, que se correlacionan con una alta densidad capilar en el músculo esquelético, así como con una mejoría del metabolismo de la glucosa dependiente de insulina. Se ha observado que durante el ejercicio moderado y sostenido existe una mayor utilización de la glucosa, con un aumento de la sensibilidad a la insulina. Por otro lado, las fibras musculares tipo II, que usan preferentemente las vías glicolíticas y se asocian a una menor sensibilidad a la insulina, son las más afectadas en situaciones de RI. Paradójicamente, este tipo de fibras está dotado de una elevada concentración de GLUT-4 lo que por "lógica fisiológica" debería estar relacionado a un elevado número de sitios de sensibilización insulínica. Durante el ejercicio físico, una activación del transporte de glucosa a nivel muscular, condicionado por una mayor actividad de los GLUT-4, promueve la utilización de la glucosa y mejoría de la sensibilidad a la insulina en forma global. Una actividad física que comprometa fibras rápidas, como por ejemplo los trabajos de fuerza con pesos elevados (>60% 1MR), han sido observados como sumamente provechosos en el tratamiento de personas insulino-resistentes. Programas semanales de 3 sesiones con al menos 2-3 series por grupo muscular con los porcentajes mencionados han mostrado recuperación en la sensibilidad de los receptores insulínicos con mejoría en el control final glucémico.

Existen estudios como el Diabetes Prevention Program, en los EEUU y el Helsinki Diabetes Prevention Study que muestran que el ejercicio físico aeróbico programado, esto es, de carácter individualizado y sostenido, beneficia en la prevención de intolerancia a la glucosa y la DM tipo2. Ellos incluso sugieren andar 30 minutos al día durante 6 días a la semana a un ritmo de entre 4 y 5 km/hora como una actividad que previene la aparición de DM2 o la conversión de intolerancia a la glucosa en hiperglucemia clínica. La manera en que la actividad física produciría estos beneficios incluye un mayor desplazamiento de receptores de glucosa a la superficie celular, pero, sobre todo una disminución de la acumulación de lípidos en el músculo esquelético, lo que redundaría en una incrementada eficacia de la acción de la insulina. Estos beneficios se potencian cuando se unen a una dieta convenientemente regulada que contemple un aumento de AG insaturados, dado que ello mejora la composición lipídica de las membranas celulares y perfecciona la sensibilidad de los receptores. Es oportuno resaltar que este efecto benéfico del ejercicio físico requiere perseverancia, puesto que una mejoría en la RI puede perderse en muy poco tiempo (incluso en solo algunos días) si se suspende dicha práctica regular. En esta estrategia, considerar la restricción calórica y la pérdida de peso consiguiente es básico para obtener a corto plazo (desde algunos días a 2-3 semanas) una significativa reducción de la RI, la tolerancia a la glucosa y la dislipidemia.

Como se desprende de los estudios que versan sobre los efectos de la actividad física, se concluye que los esfuerzos debieran dirigirse tanto en el terreno de lo aeróbico como en el de la fuerza. Con ellos se estaría accionando sobre los depósitos intracelulares de lípidos, responsables de las limitaciones en la utilización de glucosa en el interior celular, y

también sobre los receptores insulínicos con los trabajos de musculación por su acción final sobre los Glut-4.

INTOLERANCIA A LA GLUCOSA

Esta problemática se refiere a una incapacidad de los diferentes tejidos para captar este azúcar, siendo la oferta aumentada de ácidos grasos libres para uso metabólico lo que más genera resistencia a su captación. Así, cuando se incrementa la disponibilidad de AG disminuye la captación y utilización de la glucosa. Sábese también que un factor circulante llamado resistina, producido normalmente por los adipocitos, es responsable por la disminución del transporte de glucosa en ellos. Bajo esta circunstancia también aumenta la resistencia a la insulina en el músculo, lo que sugiere que el tejido adiposo tiene la capacidad de actuar como sensor de glucosa sanguínea y determinar el metabolismo de ésta en otros tejidos. Es de destacar que la resistina está aumentada en la OB.

Finalmente es de referir que, cuando las condiciones del sujeto lo permiten, los trabajos aeróbicos de alta intensidad, de tipo interválicos, son una alternativa sumamente eficaz para tratar la OB. La explicación debe buscarse en que este tipo de esfuerzos exige básicamente la utilización de glucógeno muscular, lo que produce varios beneficios. Así por ejemplo, el uso de azúcares almacenados implica obviamente la reducción de los depósitos de estos, lo que finalmente redundará en una menor formación de malonil-Coa ya que se estimulará mayoritariamente, al final del trabajo, la vía glucogénica y no la lipogénica. Esta vía glucogénica a su vez estimulará la lipólisis post esfuerzo, indirectamente, para la obtención de energía para las reacciones metabólicas de final de esfuerzo. Ahora la degradación de lípidos podrá completarse en el proceso de beta oxidación ya que el descenso de las concentraciones de malonil-Coa deja de inhibir a la CPT1 lo que permite el ingreso de acil-carnitina a la mitocondria. Esta situación producirá la disminución de los lípidos intracelulares, que en concentraciones elevadas interfieren, como hemos mencionado, en la señalización insulínica del receptor. Bajo estas condiciones pues, el descenso del glucógeno muscular también estimulará la inclusión de glucosa sanguínea al interior muscular, con lo que se establece una mejor regulación de la glucemia. Pero además, la disminución de los lípidos intracelulares también favorecerá el ingreso de AG desde la sangre hacia el músculo, con lo que otra importante regulación, en este caso de la lipemia, se establecerá como consecuencia de las reacciones metabólicas intracelulares. A largo plazo, toda esta serie de respuestas sistemáticas al estímulo físico redundará en cambios positivos muy importantes del estatus funcional del tejido muscular, lo que repercutirá en el tejido adiposo, en el sistema hormonal y en las concentraciones sanguíneas de glucosa y AG. De esta manera, la actividad física que considere como prioritario la atención del estatus metabólico de los tejidos adiposo y muscular a partir de la selección de los esfuerzos capaces de ejercer una acción modificante sobre el mismo, y todo ello integrado a una alimentación adecuada, aparece como una necesidad insoslayable que deberá ser considerada en la organización de la estrategia para el enmagrecimiento o la mejora en la calidad de vida del Ob

REFERENCIAS

1. Reaven G (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*; 37: 1595-1607
2. Frayn KN (1996). Role of non-esterified fatty acids in the metabolic changes in obesity. *Int J Obes*; 20, 4: 7-10
3. Grant P (1995). The effects of metformin on cardiovascular risk factors. *Diabetes/Metabolismo Reviews*; 11, S43-S50
4. Bonadonna R, Groop L, Kraemer N et al (1990). Obesity and insulin resistance in humans. A dose response study. *Metabolism*; 39: 452-459
5. Carey D, Jenkins A, Campbell L et al (1996). Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women. *Diabetes*; 45:633-638
6. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H et al (1996). Insulin action and age. *Diabetes* 1996; 45: 947-7953
7. Abel ED, Peroni O, Kim JA, Kim YB, Boss O, Hadro E, Minnemann T, Shulman GI, Kahn BB (2001). Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature*;409:729-33
8. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Benerjee RR, Wrigth CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*;409:307-12
9. Borghouts H, Keizer A (2000). Exercise and Insulin Sensitivity. A review. *Int J Sports Med*; 21:1-12
10. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin Jm, Walker EA, Nathan DN (2002). Reduction in the incidence of Type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England*;346:393-403
11. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*; 344:1343-1350
12. Cinti S (2000). Anatomy of the adipose organ. *Eat Weight Disord* 5(3): 132-42
13. Cinti S (2001). The adipose organ: morphological perspectives of adipose tissues. *Proc Nutr Soc* 60(3): 319-28

14. De Pergola G (2000). The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 Suppl 2: S59-63
15. Frontera M, Pujol E, Rodriguez-Cuenca S, Catala-Niell A, Roca P, Garcia-Palmer FJ, et al (2005). Rat brown adipose tissue thermogenic features are altered during midpregnancy. *Cellular Physiology and Biochemistry* 15: In press
16. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ and Burrell MA (2001). The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280(6): E827-47
17. Gonzalez C, Alonso A, Alvarez N, Diaz F, Martinez M, Fernandez S, et al (2000). Role of 17beta-estradiol and/or progesterone on insulin sensitivity in the rat. *implications during pregnancy. J Endocrinol* 166(2): 283-91
18. Greenberg AS, Shen WJ, Muliro K, Patel S, Souza SC, Roth RA, et al (2001). Stimulation of lipolysis and hormone-sensitive lipase via the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J. Biol. Chem.* 276(48): 45456-61
19. Holm C (2003). Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Biochem Soc Trans* 31(Pt 6): 1120-4
20. Kolehmainen M, Vidal H, Ohisalo JJ, Pirinen E, Alhava E and Uusitupa MI (2002). Hormonesensitive lipase expression and adipose tissue metabolism show gender difference in obese subjects after weight los. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord* 26(1): 6-16
21. Kretschmer BD, Schelling P, Beier N, Liebscher C, Treutel S, Kruger N, et al (2005). Modulatory role of food, feeding regime and physical exercise on body weight and insulin resistance. *Life Sci* 76(14): 1553-73
22. Liporegulation in diet-induced obesity (2001). The antisteatotic role of hyperleptinemia. *J Biol Chem. Feb* 23;276(8):5629-35
23. Steinberg GR, Parolin ML, Heigenhauser GJ, Dyck DJ (2002). Leptin increases FA oxidation in lean but not obese human skeletal muscle: evidence of peripheral leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab. Jul;*283(1):E187-92