

## REVISIÓN

# EL SÍNDROME METABÓLICO Y LA RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA: DE MARAÑÓN A NUESTROS DÍAS

## THE METABOLIC SYNDROME AND THE INSULIN RESISTANCE TO THE ACTION OF INSULIN: FROM MARAÑÓN TO THE PRESENT TIME

Enrique Blázquez Fernández

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Coautores: Esther Velázquez, Verónica Hurtado-Carneiro, Yannick Iebaut y Juan Miguel Ruiz-Albusac

**Palabras clave:**

Marañón;  
Director;  
CIB;  
Prediabetes;  
Hipertensión Arterial;  
Obesidad;  
Síndrome Metabólico.

**Keywords:**

Marañón;  
Director;  
CIB;  
Prediabetes;  
Arterial Hypertension;  
Obesity;  
Metabolic Syndrome.

**Resumen**

Una faceta menos conocida de Gregorio Marañón fue la dedicada a la dirección de proyectos científicos. Él fue Director de la Junta de Ampliación de Estudios y del CIB en el CSIC, dos Instituciones fundamentales en el desarrollo de la Biomedicina española. El CIB inaugurado en 1958 es considerado como un Centro de excelencia, que ha dado lugar al nacimiento de otros Centros de gran relevancia como el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, el Centro de Biotecnología y el nuevo Instituto S. Ramón y Cajal. Aún después de 60 años esta obra sigue vigente y con pleno rendimiento. Nuestro agradecimiento para los fundadores de aquel proyecto que hizo posible que muchos otros pudieran hacer camino al andar y entre ellos muy especialmente a Gregorio Marañón. Dentro de su obra médica debemos considerar los estados Prediabéticos y su relación con la Hipertensión Arterial, como indicador precoz de intolerancia hidrogenada o de futura aparición de Diabetes Mellitus (DM), así como similares consideraciones entre DM y Obesidad. Una aproximación pionera a lo que actualmente se conoce como Síndrome Metabólico. Parece paradójico que Marañón que murió en 1960 pudiera tener alguna relación con la resistencia a la insulina descrita en 1991 o con el Síndrome Metabólico definido por primera vez en 1998. Ello se explica porque él propuso la idea de un posible sustrato común para la Obesidad, DM e Hipertensión Arterial en los años 20 del pasado siglo, que ahora reconocemos como Síndrome Metabólico y porque describió situaciones de resistencia a la insulina, treinta años antes de su descripción y, a pesar que en esa época se desconocía el nombre y la trascendencia de esta entidad nosológica.

**Abstract**

One facet less known of Gregorio Marañón was the work dedicated to the direction of scientific projects. He was Director of the "Junta de Estudios" and of the CIB in the CSIC, two important Institutions in the development of Spanish Biomedicine. The latter Center was inaugurated in 1958 and it is considered as a Center of excellency, that facilitate the apparition of others Centers of great relevance as they are the Center of Molecular Biology Severo Ochoa, The Institute of Biomedical Research Alberto Sols, the Center of Biotechnology and the new Institute S. Ramón y Cajal. This is a great labor that after 60 years still is very active. Our deeply acknowledge to the Founders of that project, especially Gregorio Marañón, because they make possible that many other scientists were able to open new ways while walking through the field of Biomedicine. Within his medical work we might consider the Prediabetic States and its relationship with Arterial Hypertension, as early indicator of carbohydrate intolerance and of the future apparition of Diabetes Mellitus (DM), as well as identical considerations with DM and Obesity. A pioner approach to that we know at present as Metabolic Syndrome. It seems paradoxical that Marañón that died in the year 1960 could have some relationship with the insulin resistance described in 1991 or with the Metabolic Syndrome defined by first time in 1998. It may be explained because he proposed the idea of a possible common substrate for Obesity, Diabetes and Arterial Hypertension in the 20s of the last century, that now we named Metabolic Syndrome, and because he described situations of insulin resistance, 30 years before of its description, despite in such time the name and importance of this nosological entity was unknown.

**Autor para la correspondencia**

Enrique Blázquez Fernández

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

## INTRODUCCIÓN

Agradecemos la invitación recibida para participar en la Semana de homenaje al Profesor Gregorio Marañón-2018, porque con ello se nos ha brindado la oportunidad de recordar su actividad médica precursora sobre temas tan actuales como el síndrome metabólico y la resistencia a la acción de la insulina y, también por sus contribuciones en el desarrollo y dirección de proyectos científicos. De hecho Gregorio Marañón fue Director de la Junta de Ampliación de Estudios e Investigación Científica en el Cerro de San Blas y posteriormente del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), dos grandes pilares que fueron fundamentales para el desarrollo de la actual Biomedicina española.

El CIB fue inaugurado en 1958 y en él se instalaron (Tabla 1) los Institutos Santiago Ramón y Cajal, Gregorio Marañón de Endocrinología y Metabolismo, Jaime Ferrán de Microbiología, de Biología Celular y el Departamento de Genética y Antropología relacionado con la Universidad Complutense de Madrid (UCM). Este Centro (1) fue un islote de renovación y esperanza científica para la Biología. Formado fundamentalmente por personal joven, preparados en muchos casos en Europa o en Estados Unidos, aportaron una tecnología moderna con nuevas líneas de investigación, un enfoque diferente de los temas y un tratamiento distinto de los que imperaban de puertas a fuera. Todo ello creó un clima idóneo e ilusionante para un licenciado que quisiera iniciarse en la investigación científica. En este Centro había códigos no escritos que se cumplían en la mayoría de los casos: dedicación exclusiva a la investigación científica, realización de tesis doctorales con rigor y originalidad que eran publicadas en revistas competitivas, participación periódica en seminarios, coloquios y otras actividades científicas y, finalmente el traslado a un Centro científico extranjero prestigioso al término de la tesis doctoral. Fue un buen Centro para adquirir una formación especializada sobre un tema, pero también un lugar para conseguir una visión global de la Biología y la Biomedicina, dado que en sus distintas dependencias se investigaban desde los procesos biológicos en microorganismos hasta los correspondientes en primates. Una situación adecuada para el personal en formación, que a veces puede conocer casi todo de un tema superespecializado pero que ignora el resto de las materias. Otro tema clave fue la pasión por la calidad científica y por su expresión en las publicaciones que, en ocasiones llegaron a la obsesión y al elitismo.

Composición del CIB en los 1960s
Instituto Santiago Ramón y Cajal
Instituto Gregorio Marañón de Endocrinología y Metabolismo
Instituto Jaime Ferrán de Microbiología
Instituto de Biología Celular
Departamento de Genética y Antropología

Tabla 1. Composición del centro de investigaciones biológicas en los años sesenta del pasado siglo

La realización durante años de este diseño y sus actividades llevó al CIB a ser considerado como un Centro de excelencia, que facilitó la aparición de otros Centros de excepcional relevancia como son, el Centro de Biología Molecular (CBM) Severo Ochoa, el Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) Alberto Sols, el nuevo Instituto S. Ramón y Cajal y el Centro de Biotecnología.

Asimismo un elevado número de científicos del CIB entre los que se encontraban los Profs. Julio Rodríguez Villanueva, Manuel Losada, Santiago Gascón y Rafael Setendreu entre otros marcharon a distintas Universidades de nuestro país, donde han dejado una buena huella con la formación de grupos científicos de calidad. También como pruebas adicionales de la vitalidad del CIB debemos recordar a un número elevado de gestores y Directores Generales y el nacimiento de dos grandes Sociedades Científicas como las de Bioquímica y Microbiología, que han sido fiel exponente de la gran influencia de este Centro en el desarrollo de la Biología moderna y la Biomedicina en nuestro país. Desde la perspectiva que dan los años y el análisis de las obras extraordinarias que muchos hicieron desde el CIB se debe agradecer hoy, una vez más, el diseño y la realización de una obra que aún 60 años después sigue vigente y con pleno rendimiento. Especialmente a los fundadores de este proyecto que hicieron que muchos otros científicos pudieran hacer camino al andar y, entre ellos muy especialmente al Prof. Gregorio Marañón.

En los inicios del CIB, el Instituto Gregorio Marañón estuvo formado (Tabla 2) por los Departamentos de Hormonas Tiroideas, Hormonas Suprarrenales, Metabolismo y Enzimología. De los cuatro Departamentos, dos estuvieron dirigidos por hombres y otros dos por mujeres, fiel anticipo de la Ley de Paridad aunque esta situación estuvo motivada por las grandes cualidades humanas y profesionales de las Dras. Gabriella Morreale y Sara Borrell. El Departamento de Metabolismo y Nutrición fue dirigido por el Prof. José L. Rodríguez Candela y estuvo dedicado a estudios bioquímicos y fisiopatológicos de la insulina. Del Departamento de Enzimología dirigido por el Prof. Alberto Sols surgieron posteriormente el Instituto de Enzimología que después quedó consolidado en el Centro de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols.

Departamentos del Instituto Gregorio Marañón
Hormonas tiroideas
Hormonas corticosuprarrenales
Metabolismo
Enzimología

Tabla 2. Composición del instituto Gregorio Marañón en los pasados años sesenta

Para una mejor comprensión de la importancia de la obra realizada desde 1958 en el CIB deberíamos recordar las

diferencias sociales, económicas políticas y científicas (Tabla 3) entre las fechas inicial y final de los últimos 60 años, lo cual nos dará también una idea de la realidad que vivió Gregorio Marañón en sus últimos años y, algunos de los grandes avances de la Medicina durante ese período (Tabla 4), cuyo estudio comparativo realzará la importancia de las contribuciones y sugerencias científicas tempranas realizadas por Don Gregorio.

Muchos ciudadanos de nuestro país pueden recordar que hemos pasado de ser un país de emigrantes a otro de inmigrantes, de ser económicamente pobres a poseer mejor ventura económica en términos generales aunque todavía con bolsas de población poco afortunadas, con un sistema político democrático después de un largo período autocrático, de un mundo artesano a otro con una revolución tecnológica y de la comunicación muy importantes y, de una sociedad con grupos científicos residuales o emergentes a otra con mejoras de la investigación con un mayor número de Instituciones públicas y privadas dedicadas a las actividades científicas, aunque insuficientes para un país de la Unión Europea.

AÑO 1960	AÑO 2018
Pais de emigrantes	Pais de inmigrantes
Económicamente pobre	Con buena situación económica a pesar de la crisis
Sistema político autocrático	Sistema político democrático
Socialmente muy limitado	Gran apertura y desarrollo social
Presente difícil y escaso futuro, muchas veces incluido en la utopía	Buen presente y futuro, aunque con lagunas importantes como en política Científica
Importancia del mundo artesano	Revolución tecnológica y de la comunicación
Grupos científicos residuales o emergentes	Mejora de la investigación con un mayor número de Instituciones públicas y privadas dedicadas a la Investigación, aunque insuficientes para un país de la Unión Europea

Tabla 3. Diferencias sociales, económicas, políticas y científicas de España entre las fechas inicial y final de los últimos 60 años

Asimismo se han producido grandes avances de la Medicina en los últimos 60 años (Tabla 4), con un desarrollo exponencial posiblemente superior a lo conseguido en los 20 siglos anteriores. No obstante en el arte de curar y en las relaciones médico-paciente no se ha manifestado ese avance, como si la tapa del ordenador personal se interpusiese en las comunicaciones entre médico y paciente y la masificación asistencial fuera un lastre para la realización de una tarea completa. Los avances han sido espectaculares en todas las especialidades gracias a la confluencia y aportaciones de la Química, Física, Biología, Bioquímica, Biología Molecular, Genética, Robótica y otras tantas disciplinas que han contribuido a unas expectativas de vida y bienestar superiores a lo registrado con anterioridad. Por otra parte el desarrollo de la Bioinformática ha hecho posible la conservación de la gran avalancha de información que se ha producido, mientras que la Bioética ha delimitado las fronteras éticas de los nuevos conocimientos.

- PAPEL DE LA IMAGEN EN EL DESARROLLO DE LA MEDICINA
- APARICIÓN Y DESARROLLO DE LA BIOLOGÍA Y GENÉTICA MOLECULAR
- PROYECTO GENOMA HUMANO
- MEDICINA MOLECULAR
- MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES HUMANAS
- FUNDAMENTOS MOLECULARES DEL CÁNCER
- IMPORTANCIA DE LAS NEUROCIENCIAS
- TERAPIAS GÉNICAS Y CELULAR
- GENES Y ENVEJECIMIENTO
- TRANSPLANTE DE ÓRGANOS
- PRÓTESIS, ROBÓTICA
- TRASCENDENCIA DE LA BIOÉTICA
- IMPORTANCIA DE LA BIOINFORMÁTICA
- AVANCES FARMACOLÓGICOS, FARMACOGENÓMICA, FARMACOGENÉTICA
- RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA
- AVANCES EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
- AVANCES EN PEDIATRÍA
- AVANCES EN HEMATOLOGÍA
- AVANCES EN OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA
- REVOLUCIÓN TEÓRICA Y CONCEPTUAL DE LA MEDICINA
- AVANCES DE CIRUGÍA

Tabla 4. Algunos de los grandes avances de la medicina en los últimos sesenta años

#### CONTRIBUCIONES DE GREGORIO MARAÑÓN AL CONOCIMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

Dentro de la importante obra científica de Gregorio Marañón se debe tener muy en cuenta las publicaciones relacionadas con la Diabetes Mellitus recogidas en 30 artículos y comunicaciones, así como las monografías sobre Diabetes y presión arterial o estados Prediabéticos (2-5). Todo ello puede agruparse en los apartados dedicados a la prevalencia, morbilidad y mortalidad de la Diabetes Mellitus, la etiopatogenia, interrelaciones patogénicas y la teoría de los estados prediabéticos, diagnóstico precoz y tratamiento insulínico.

En los tiempos de Marañón el número de pacientes diabéticos era muy inferior a los registrados actualmente. No obstante en esa época ya se iniciaba un incremento significativo que ha ido aumentando hasta alcanzar en la actualidad cifras que hacen pensar en una epidemia. Se considera que en 2025 habrá 250 millones de diabéticos en todo el mundo (6), lo que representará la más grande epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles. En cuanto a la patogenia no es aceptable la afirmación marañoniana sobre la claridad del cuadro diabético de los niños “---que desde el punto de vista clínico es exactamente igual a la de los adultos---”. Para Marañón “la herencia es capital en la génesis de la Diabetes Mellitus. Posiblemente intuyó que las “herencias son diferentes en la diabetes juvenil (tipo 1) y en la diabetes adulta (tipo 2), con un mayor impacto en esta última. Muy interesante fue la descripción de Marañón de un tipo de diabetes infantil, que actualmente podríamos encuadrar como tipo MODY.

La aportación personal de Marañón más conocida fue la descripción de los estados prediabéticos nacida, de las asociaciones de la Diabetes Mellitus tipo 2 con la hipertensión arterial (7-9) y la obesidad. Existe una elevada prevalencia de Hipertensión Arterial en la población diabética y es frecuente la intolerancia hi-

drocarbonada en los sujetos no diabéticos con hipertensión arterial. En la Diabetes Mellitus, la hipertensión arterial está presente en un 30% de los casos, que suele aparecer después de los 40 años. La hipertensión arterial precede en años a la glucosuria, donde es frecuente la obesidad. El tratamiento de los diabéticos con hipertensión arterial con dieta mejora la hiperglucemia y la glucosuria y disminuye la presión arterial. Lo más trascendente de estos estudios es que la hipertensión es un indicador precoz y seguro de la existencia de intolerancia hidrocarbonada o de la futura aparición de Diabetes, lo que exige una identificación y tratamiento precoces. Este concepto de prediabetes elaborado en la década de los 20 del siglo pasado tiene una gran importancia en nuestros días, dado que los tratamientos con  $\beta$ -bloqueantes e inhibidores de la enzima de conversión son adecuados para frenar la nefropatía diabética y las complicaciones micro y macrovasculares.

Idénticas consideraciones se pueden realizar con la Diabetes y Obesidad (10,11), con la frecuente presencia en ayunas de glucosuria e hiperglucemia. La observación de que la obesidad se acompaña de una tolerancia disminuída a la glucosa sugiere una situación prediabética. Marañón informó que en la mayoría de sus pacientes obesos existía una hipertensión arterial, así como la triple asociación de Diabetes, hipertensión y obesidad, que es independiente de la enfermedad vascular (arterioesclerosis) o de enfermedad renal. Una aproximación a la que se consideraría como Síndrome Metabólico. También Marañón observó que las pérdidas de peso pueden mejorar la glucemia y otras muchas alteraciones metabólicas asociadas (hiperglucemia, hiperuricemia) y no metabólicas (hipertensión arterial). Por tanto él aportó que las relaciones obesidad-diabetes son de alta prevalencia. Sin embargo no describió el patrón de la distribución de la grasa corporal de sus pacientes obesos: abdominal (visceral o

central) y periférica. Dos décadas después el Prof. Philip Vague distinguió dos asentamientos fundamentales : androide (viscero-abdominal) y ginecoide con depósito periférico (nalgas). Antecedentes de importancia del tejido adiposo como sistema activo endocrino-metabólico generador de múltiples señales autocrinas, paracrinas y endocrinas.

Marañón definió la idea de que la historia natural de la Diabetes es la de un largo camino (presintomático, prediabético) desde la predisposición genética y, a través de grados de moderada a severa alteración de la homeostasis glucosada, hasta llegar al final con el fracaso de la secreción de insulina y con ello la Diabetes Clínica. Este esquema general se aplica hoy a las Diabetes tipos 1 y 2 y, se concibe con el mismo carácter de proceso dinámico crónico que le confirió Marañón y, en cuyo proceso factores exteriores como las infecciones, obesidad e hipertensión arterial activan esa predisposición y la pérdida de la tolerancia a la glucosa.

**HIPÓTESIS PREMONITORIAS DE GREGORIO MARAÑÓN  
SOBRE LO QUE MÁS TARDE SE CONSIDERÓ COMO SÍNDROME  
METABÓLICO Y RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA**

Parece paradójico que Gregorio Marañón que murió en el año 1960 pudiera tener alguna relación con el síndrome metabólico, que fue definido por primera vez en 1998. Sin embargo ello se explica porque él propuso la idea de un posible sustrato común para la obesidad, la diabetes y la hipertensión en el comienzo de los años 20 del pasado siglo (12). Mientras que Kylin (13) en Suecia describió la asociación de hiperglucemia, hipertensión y gota (Tabla. 5) y Ferrannini y col. (14) en 1991 propusieron el síndrome de resistencia a la acción de la insulina.

Gregorio Marañón y Posadillo	Mayo 1887-Marzo 1960
Manifestación conjunta de hipertensión, hiperglucemia e hiperuricemia	Kylin, 1923
Hipertensión. Alteraciones metabolismo de la glucosa y obesidad. Primer tratamiento del estado prediabético con dieta y estilo de vida	Marañón, años más tarde
Frecuencia simultánea de obesidad, hiperlipidemia, hipertensión y diabetes	Avogaro y col. 1965
Uso del término "Síndrome Metabólico" por primera vez y su asociación con aterosclerosis	Haller y col 1977
Concepto de masa grasa, obesidad y Diabetes	Vague, 1980
Concepto Síndrome X	Reaven, 1988
Síndrome de Resistencia a la insulina	Ferrannini y col 1991
Primera definición del Síndrome Metabólico	WHO, 1998
Otra importante definición de Síndrome Metabólico	National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATPIII), 2001

Tabla 5. Cronología del síndrome metabólico y la resistencia a la acción de la insulina

Por tanto la iniciativa de Marañón fue pionera para una mejor comprensión de lo que hoy se conoce como Síndrome Metabólico. Que actualmente se define de acuerdo con Serrano Ríos (15) como un conjunto o acumulación ocasional, sucesiva o secuencial de síntomas o síndromes de patogenia metabólica (por ej. Diabetes Mellitus tipo 2, Obesidad) o no (Hipertensión Arterial), de alteraciones prototrombóticas-hipofibrinolíticas y/o proinflamatorias. Esta agrupación impone al individuo un riesgo cardiovascular mayor de lo que cabría esperar por la mera acción del azar.

De acuerdo con F.J. Tinahones (16), el concepto de síndrome metabólico ha aglutinado varias patologías muy relacionadas con el riesgo cardiovascular y que suelen asociarse en la clínica, siendo la resistencia a la acción de la insulina y la obesidad central dos factores iniciales en la génesis de todas ellas. El paradigma “más grasa, más resistencia a la insulina” no se cumple en un subgrupo de personas, los obesos metabólicamente sanos. La prevalencia del síndrome es muy elevada (> 25%).

La definición del síndrome metabólico de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud en 1998 y modificada en 1999, indica (Tabla 6) que la Diabetes Mellitus tipo 2 o la alteración de la tolerancia a la glucosa junto con 2 de los 4 factores indicados en esta Tabla, tales como hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y microalbuminuria, son necesarios para aceptar como tal esta entidad nosológica.

En 2001, “the United States National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III (ATP III)” propuso (Tabla 7) otra definición que requiere al menos el cumplimiento de 3 de los 5 factores indicados en esta Tabla .

<b>Diabetes, IFG, IGT o Resistencia a la acción de la insulina y al menos dos de los siguientes criterios:</b>
BMI>30 kg/m <sup>2</sup> y/ o cociente cintura /cadera >0.90 en hombres o 0.85 en mujeres
Triglicéridos en suero >150 mg/dl en hombres o HDL< 35 mg/dl en hombres o < 39 mg/dl en mujeres
Excreción urinaria de albúmina >20µg/min
-Presión arterial ≥140/90 mmHg

Tabla 6. Definición de la organización mundial de la salud sobre el síndrome metabólico

<b>Al menos tres de los siguientes criterios:</b>
Circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres
Triglicéridos circulantes → 150 mg/dl
HDL<40 mg/dl en hombres y < 50 en mujeres
Presión sanguínea ≥ 130/85 mm Hg
Glucosa circulante ≥ 110 mg /dl

Tabla 7. Definición ATPIII sobre el síndrome metabólico

Aunque Ferrannini y col. describieron en 1991 (14) el síndrome de resistencia a la insulina , más de 30 años después de la muerte de Gregorio Marañón, éste ya publicó trabajos mucho antes en los que relataba en sus pacientes obesos la existencia de hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa , hiperglucemia, glucosuria y Diabetes, con lo cual estaba describiendo situaciones con resistencia a la acción de la insulina, a pesar que en aquella época se desconocía el nombre y la trascendencia de esta entidad nosológica.

Según el consenso del grupo de trabajo “resistencia a la acción de la insulina de la Sociedad Española de Diabetes”, la resistencia insulínica se define como la disminución de la capacidad de esta hormona para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana como músculo esquelético, hígado o tejidos adiposo, considerándose actualmente como la base común de numerosas enfermedades metabólicas y no metabólicas, como la Diabetes Mellitus tipo 2, obesidad, dislipemia y enfermedad cardiovascular. Actualmente deberíamos incluir también al cerebro que puede ser diana de acciones inducidas por la insulina y que en determinadas patologías como la Diabetes Mellitus y la enfermedad de Alzheimer entre otras, presentan resistencia a las actividades de la insulina.

Aunque el cerebro ha sido considerado como un órgano insensible a la acción de la insulina, en los últimos años se ha descrito la localización de esta hormona y sus receptores en este órgano, así como efectos fisiológicos inducidos por ella. De especial interés son las descripciones recientes de resistencia a la acción de la insulina en el cerebro de pacientes con determinadas enfermedades neurodegenerativas, (17) especialmente la coexistencia de esta en los pacientes con la enfermedad de Alzheimer y Diabetes Mellitus tipo 2 (18). Aún de mayor interés es que la resistencia a la hormona en ambas patologías comienzan de 15 a 20 años antes de manifestarse los signos y síntomas clínicos de las dos entidades, lo cual puede ser de gran utilidad para el desarrollo de programas preventivos y para nuevas iniciativas terapéuticas.

En nuestro laboratorio hemos conseguido reproducir en ratones transgénicos con tautopatía, el hipometabolismo cerebral de glucosa y la resistencia a la acción de la insulina presente en los enfermos con Alzheimer, lo que nos ha permitido en una etapa posterior iniciar un procedimiento terapéutico con drogas insulino sensibilizantes, para verificar si estos medicamentos pueden disminuir o bloquear la aparición de esas alteraciones.

## EPÍLOGO

Finalmente, permítanme un paseo imaginario por la plaza de Santiago Ramón y Cajal (Fig. 1 - ver en la página siguiente) en la Ciudad Universitaria de Madrid, iniciándolo en el lugar donde la Facultad de Medicina es contigua con la Facultad de Farmacia y, como primer acontecimiento encontramos el monumento dedicado a la memoria del Prof. Severo Ochoa y Albornoz (Fig. 2 - ver en la página siguiente), delante de

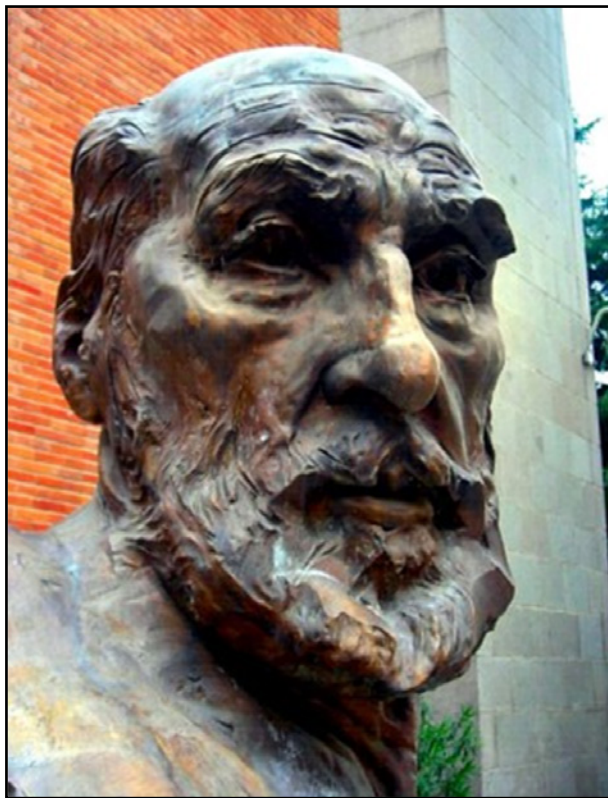


Figura 1. Escultura de Santiago Ramón y Cajal



Figura 2. Monumento a la memoria del Prof. Severo Ochoa Albornoz en la Ciudad Universitaria de Madrid

los que fueron sus laboratorios en los tiempos en los que trabajó con el Prof. Negrín. En ellos, años después se encontraron botes de reactivos con el nombre de Severo Ochoa, de la misma forma que con anterioridad fueron hallados volúmenes encuadernados de grandes revistas como el Journal Biological Chemistry de principios del siglo XX con las marcas de proyectiles entre sus páginas, ya que fueron usados como sistemas protectores en las trincheras de la Ciudad Universitaria durante la última guerra civil. Triste analogía y recuerdo de una época.

En esta primera parte de nuestro paseo hemos encontrado motivos relacionados con los Premios Nobel de Medicina-Fisiología que ha tenido nuestro país y además fueron Profesores en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Interesantísimo encuentro para continuar nuestro paseo hasta el final de la fachada de la Facultad de Medicina, donde está situado el monumento construido en homenaje del Prof. Gregorio Marañón y Posadillo (Fig. 3), rodeado ahora de inmensos árboles que rinden homenaje a la excelencia de un intelectual en sus múltiples facetas, dentro de la Medicina, la Literatura, el Ensayo y la Historia.



Figura 3. Monumento a la memoria del Prof. Gregorio Marañón en la Ciudad Universitaria de Madrid

Como bella réplica a estos monumentos, en el centro de la Plaza se encuentra el grupo escultórico “Los Portadores de la Antorcha” (Fig. 4) original de la escultora norteamericana Anna Hyatt Huntington, donado por ella y su marido a la Ciudad Universitaria de Madrid en 1955. En este grupo escultórico se representa el mito de Prometeo aquél valeroso personaje que acudió al monte Olimpo para arrebatarse el fuego que Zeus había robado a los hombres. Pero Prometeo fue perseguido hasta caer muerto, no sin antes entregar la antorcha olímpica a otro hombre más joven y fuerte que él, que en la obra en cuestión hace un esfuerzo sublime para detener el galope brioso y bravío del caballo. Esta atractiva imagen puede también ser utilizada para ilustrar la transmisión del conocimiento científico que, genera nuevos conceptos y rompe viejas fronteras, ge-

neración tras generación, en muchos lugares pero especialmente en un lugar tan emblemático como debe ser la Universidad.



Figura 4. Monumento de los "Portadores de la Antorcha" de Anna Hyatt Huntington en la Ciudad Universitaria de Madrid

Otra interesante coincidencia para los monumentos de esta Plaza viene dada porque todos ellos fueron realizados hace aproximadamente 60 años, tiempo durante el cual ha ocurrido el mayor desarrollo científico y técnico de la Medicina, hasta el punto que se considera este avance como más importante que lo ocurrido durante los 20 siglos anteriores.

Asimismo hay otras importantes realidades que se han desarrollado durante este tiempo, dentro de las Facultades de Medicina, Farmacia y Odontología de esta Plaza dedicada a las Ciencias de la Salud, mediante la adquisición, mantenimiento y transmisión de los nuevos conocimientos, por parte de los científicos de estas Instituciones, en un ciclo que se repite como el mito de Prometeo. Merecido homenaje a nuestros queridos Profesores Santiago Ramón y Cajal, Gregorio Maraón y Severo Ochoa.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido subvencionado por una ayuda a la investigación de la Fundación Rodríguez Pascual, así como el Ciber de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) del Instituto de Salud Carlos III y por el Instituto de Investigaciones Sanitarias del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Blázquez E. Experiencias y recuerdos del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB). En: Los cincuenta años del Centro de Investigaciones Biológicas, su impacto en el desarrollo de las Ciencias Biológicas en España. Editorial Centro de Estudios Ramón Areces, S.A., Madrid, 2010. Pp. 145-164.

2. Serrano Ríos, M. y Iancu S. La Diabetes Mellitus en la obra del Dr. Gregorio Maraón. Ciudad Real, Ediciones Puertollano S.L., Puertollano, 2003. Pp. 229-256.
3. Laín Entralgo P. Gregorio Maraón. Vida, obra y persona. Espasa Calpe. Colección Austral, Madrid, 1969.
4. Gómez Santos M. Vida de Gregorio Maraón. E. Taurus, Madrid, 1971. Nueva edición, Madrid, 2001.
5. Orozco A. Gregorio Maraón en el origen de la Endocrinología Española. En: Historia de la Endocrinología Española. Editorial Díaz de Santos, 1999, Madrid. Pp. 69-140.
6. King H., Rubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes 1995-2025: Prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care 1998. 21. 1414-1431.
7. Maraón G. Presión arterial y metabolismo hidrocarbonado. La Medicina Ibero, Tomo XIX, Vol II, 1925. Pp.142-145(I) y 166-171.
8. Maraón G. Hipertensión y Diabetes. Archivos de cardiología y Hematología. Tomo IV, 1922. Pp. 125-131.
9. Maraón G. Über hypertonie und Zuckerkrakcheit. Zentralblantt für Innere Medizin 1922. 10: 169-176.
10. Maraón G. Pradiabetische Zustände, Abhandlungen aus den grenzgebietes den Inneren secretion. Editado por : Wissenschaftliche Verlags Buchhanlung Rudolf Novak& Comp., Budapest, Leipzig, 1927. Pp. 12-42.
11. Maraón G. Casuística de los estados prediabéticos. Anales de la Real Academia de Medicina. Tomo 47, 1927. Pp. 499-502.
12. Maraón M. Prediabetic states. R. Novak & C. Ed., 1927.
13. Kylin E. Studien ueber das hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamiesyndrom. Zentralblatt Fuer Innere, 1923. 44: 105-127.
14. Ferrannini E., Haffner S.M., Mitchell B.D., Stern M.P. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia, 1991. 34: 416-422.
15. Cuervo R., Corbatón A., Serrano Ríos M. Síndrome Metabólico. En: Tratado SED de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínicas y tratamiento Editores Gomis, Rovira, Felú, Oyarzabal. Editorial Médica Panamericana, 2007. Pp. 65-787.
16. Tinahones F.J. Síndrome Metabólico. En: Tratado de Diabetes Mellitus. Editores Menéndez E., Barrio R. Novials A. Editorial Médica Panamericana, 2017. Pp. 81-88.
17. Blázquez E., Velázquez E., Le Baut Yannick, Hurtado-Carneiro, V., Gutierrez-Nogués, A., Ruiz-Albusac, J.M. Acciones de la insulina sobre el cerebro sano o enfermo. Anales Real Academia Nacional Medicina de España 83: 185-214, 2016.
18. Blázquez E., Velázquez E., Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac J.M. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. Frontiers Endocrinol 2014. 5:1664-2392.

Si desea citar nuestro artículo:

Blázquez-Fernández E, Velázquez E, Ruiz-Albusac JM, Hurtado-Carneiro V, Le baut Y. El síndrome metabólico y la resistencia a la acción de la insulina: de Maraón a nuestros días. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3;135(01):77-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev13>