

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

Determinación de resistencia a la insulina,
con la validación de nuevos métodos
diagnósticos.

TESIS

Para obtener el grado de:
Especialista en Medicina Interna

PRESENTA

Dra. Maⁱ Guadalupe Espitia Hernández

Tutor. Dra. María Dolores Montiel Estrada



México, D. F. Enero 2005

m.340002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agencia de la Defensa Civil de la
Municipalidad de Santiago de Chile, proceso el
Código de la Defensa Civil Nacional.

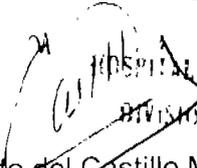
NO: Ma Guadalupe
Esquivel Hernández
FECHA: 17 enero 2005
VERSA: _____



HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA

Determinación de resistencia a la insulina, con la
validación de nuevos métodos diagnósticos.

Protocolo HJM-715/02.04.11



Dr. Jorge Alberto del Castillo Medina
Jefe de la División de Enseñanza


Dr. José Manuel Gonde Mercado
Profesor Titular del Curso de Postgrado en
Medicina Interna


Dra. María Dolores Montiel Estrada
Asesor de Tesis



A la Memoria de Benjamín Espitia Soberanes
Mi padre.

A Dionicia Hernández de Espitia
Mi madre.

Isabel, Misael, Rosalva, Martha, † Ma. Elena, Francisco
Iris Diana, Anais Ixchel, Felipe de Jesús, Dulce Sagrario, Nicol
La familia.

Dr. José Manuel Conde Mercado
Maestro: Gracias por creer en mi.

Dra. Dolores Montiel Estrada
Por tu amistad, tus enseñanzas, tu fortaleza.

Dr. José López Resendiz
Dr. Raymundo Licona Quesada
Dr. Gustavo Acosta Altamirano
Apoyo en mi formación como internista y,
Colaboradores en la realización de esta tesis.

Dra. Yolanda Ortiz
Dra. Eugenia Salomé Bricaire
Sra. Estela Ramírez
Por su amistad, consejos y ser ejemplos de superación profesional.

Al Hospital Juárez de México

INDICE

I.	Marco Teórico	
a.-	Introducción,	5
b.-	Teoría genética de la resistencia a la insulina,	6
c.-	Biosíntesis de la insulina y sus funciones hormonales,	6
d.-	Fisiopatología de la resistencia a la insulina,	8
e.-	Patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2,	11
f.-	Disminución de la secreción de insulina y resistencia a la insulina,	11
g.-	Disminución del efecto de acción de la insulina,	12
h.-	Papel de los islotes de polipéptido amiloide,	12
i.-	Resistencia a la insulina: Definición y espectro clínico,	13
j.-	Definición de resistencia a la insulina,	13
k.-	Resistencia a la insulina endógena,	14
l.-	Resistencia a la insulina exógena,	14
m.-	Espectro clínico del síndrome de resistencia a la insulina,	14
n.-	Metabolismo anormal de la glucosa,	15
o.-	Enfermedad vascular asociada a insulina resistencia,	17
II.-	Objetivos	
a.-	Objetivo general,	20
b.-	Objetivo específico,	20
c.-	Objetivo secundario,	20
III.-	Hipótesis	
a.-	nula,	21
b.-	alterna,	21
IV.-	Material y métodos	
a.-	Elegibilidad,	22
b.-	Criterios de inclusión,	22
c.-	Criterios de exclusión,	22
d.-	Variables de interés,	23
e.-	Descripción de la maniobra,	24
f.-	Control de calidad de los estudios,	25
g.-	Aspectos éticos,	25
h.-	Equilibrio de beneficios y riesgos,	26
i.-	Consentimiento informado,	26
j.-	Confidencialidad de la información,	26
V.-	Manejo de los datos y estadística	
a.-	Esquema de tabulación,	27
b.-	Pruebas a utilizar,	27

VI.-	Resultados,	28
VII.-	Discusión,	35
VIII.-	Conclusiones,	38
IX.-	Referencias,	39
X.-	Apéndice,	43

I.- MARCO TEÓRICO

a.- Introducción:

En el mundo, el número de personas con diabetes se estima en unos 143 millones de personas, y se prevé, que esta cifra se eleve a 300 millones para el año 2025.^{1,2,3} La causa de este aumento es el envejecimiento de la población y la urbanización de las sociedades. En México se ha reportado una prevalencia del 10.9%, según los reportes de INEGI y se ha encontrado que una de cada cuatro personas desconoce que sufre la enfermedad⁴. Este incremento en la prevalencia de diabetes ha motivado que sea considerada una verdadera epidemia.

Dentro de las causas de muerte en la población general destacan las enfermedades del corazón, el cáncer, los accidentes, la diabetes, la aterosclerosis, la enfermedad cerebrovascular, la hipertensión arterial y la cirrosis hepática.

Aunado a lo anterior el síndrome metabólico que es una entidad que se considera cierta carga genética en el individuo, lo que le confiere susceptibilidad a la acción de diversos factores de riesgo, tales como el sedentarismo y la alimentación rica en grasas y carbohidratos, lo cual propicia a su vez el desarrollo de la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, es decir, niveles altos de insulina en la sangre por una hiperestimulación del páncreas como por resistencia periférica en tejido muscular y adiposo principalmente. Estas concentraciones anormales de la hormona derivan en padecimientos que se encuentran íntimamente ligados entre sí: diabetes, hipertensión arterial, obesidad y aterosclerosis.⁵

Se describe en la literatura que la hiperinsulinemia es el tronco común de estas enfermedades, tienen un componente genético que les confiere susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad, en particular para la diabetes tipo 2,⁶ se ha reconocido algunos genes en los cromosomas 2, 6, 10, 11, 15 en población México-Americana y en los cromosomas 1,5,12 y 20⁷ en la población caucásica que codifican para la enfermedad. Recientemente se identificó y caracterizó el primer gen de susceptibilidad para la diabetes tipo 2 en el cromosoma 2. Este gen codifica, para una proteína llamada calpaina 10,⁸ una proteasa intracelular cuya expresión se ve afectada por el cambio puntual de una base en el intrón 3 del gen, en las células beta del páncreas. Su papel en la fisiopatología aún se encuentra en estudio en modelos animales.

Por otra parte, en la mayoría de los estudios realizados en torno al síndrome metabólico y resistencia a la insulina, el sobrepeso significó un factor de riesgo importante para padecer diabetes. Se ha estimado que del 60 al 85% de los pacientes con resistencia a la insulina presenta este factor basándose en la encuesta nacional en salud 1999. El incremento en el índice de masa corporal (IMC) en el estudio europeo MONICA que incluyó a 6000 pacientes donde el 17.2% fue menor de 25, el 30.0% mayor de 25 y menor de 27 y, el resto, mayor de 27, por lo que la prevalencia

de sobrepeso y obesidad, son factores que determinan, conjuntamente con el resto de factores, la presencia de diabetes.⁵

De igual manera, la evidencia científica indica que la reducción de peso disminuye los valores de glucosa, el mecanismo mediante el cual la actividad y el ejercicio físico contribuyen a la reducción de la glucosa, tiene que ver con el síndrome de resistencia a la insulina. Algunos estudios sugieren una acción mediadora de los niveles de norepinefrina plasmática; es posible que intervenga un gran número de mecanismos fisiológicos, como la acción del sistema nervioso simpático, la sensibilidad a la insulina, el balance electrolítico, los barorreceptores y la estructura vascular.^{9,10,11}

b.- Teoría genética de la resistencia a la insulina.-

En las últimas décadas muchos investigadores se han interesado en aclarar la relación entre obesidad y DM2 cuando hay resistencia a la acción de la insulina no puede ser compensada con la secreción de insulina endógena. La resistencia a la insulina por sí sola no finaliza en diabetes sin que exista degradación de las células beta del páncreas.^{17, 5, 18, 19}

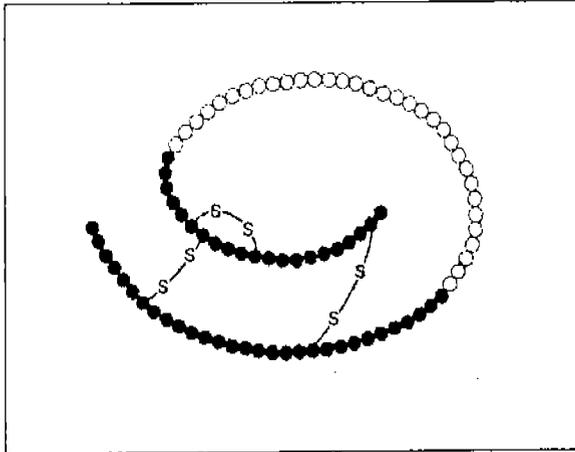
La curva de relación entre el valor de resistencia a la insulina y la insulina necesaria para evitarla es de tipo hipérbola, en los pacientes en los que hay predisposición genética para DM2 existe un remanente de tolerancia a la glucosa que se mantiene por muchos años; en un inicio, en la fase prediabética la resistencia a la insulina es baja o presenta pequeños incrementos en la secreción de insulina para compensar, cuando estos pacientes entran en la parte de la curva de insulina resistencia y la secreción de insulina ya no puede ser compensada, esto generalmente ocurre en el proceso del envejecimiento, la inactividad física o el sobrepeso.^{5,18,19}

Este principio sugiere la probabilidad de una anomalía genética en las células beta de los pacientes prediabéticos ya que más del 80% de ellos cursan con una obesidad moderada y por ende son personas con resistencia a la insulina con un remanente de tolerancia a la glucosa. Este concepto está basado en los datos del United Kingdom Prospective Diabetes Study UKPDS, que sugiere que la función de las células beta de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen una reducción aproximada del 50% al momento del diagnóstico, sin embargo, en el estudio prospectivo de Weyer y col., reporta en los indios Pima, en quienes hay alto grado de resistencia a la insulina, la progresión a la DM2 ocurre únicamente cuando se ha deteriorado por completo la función de las células beta dejando de producir insulina o dando productos biológicamente inactivos.⁹

c.- Biosíntesis de la insulina y sus funciones hormonales.-

La insulina es una hormona polipeptídica producida por las células β en los islotes de Langerhans del páncreas, disminuye los niveles de glucosa en sangre y regula el metabolismo de la glucosa, grasas y proteínas.²⁰

La proinsulina es un polipéptido simple con 86 aminoácidos que permite la correcta alineación de 3 pares de bandas disulfido. La insulina se deriva de la proinsulina por el anclaje en la estructura del péptido C por los dipéptidos Arginina-Arginina (Arg-Arg) y Lisina-Arginina (Lys-Arg). Está compuesta por la cadena A con 21 aminoácidos y la cadena B con 30 aminoácidos, ambas cadenas permanecen unidas por dos bandas disulfilo, la tercer banda disulfilo únicamente está presente en la cadena A.^{21,21}



Esquema 1.- El péptido C de la proinsulina esta representado como círculos abiertos

La insulina funciona como una señal anabólica; la fusión de la hormona con su receptor inicia una serie de eventos dentro de las células cuyo resultado es el incremento de la disponibilidad de la glucosa dentro de las células y ser utilizada en el metabolismo de la energía (ciclo de Krebs) o almacenada como glucógeno y grasa.

La estimulación de la insulina regula muchas reacciones metabólicas que dependiendo de la unión con el receptor específico pueden:

- I. Estimular el transporte de glucosa
- II. Estimular el transporte de aminoácidos
- III. Incrementar la actividad en la síntesis de glucógeno (gluconeogénesis)
- IV. Incrementar el radio de la producción de la síntesis general de insulina
- V. Inhibir la lipólisis y la degradación proteica.

La Insulina se cataboliza principalmente en el hígado y el riñón, una insulín-proteasa específica y la glutatión-insulina transdeshidrogenasa están involucradas ya que reducen las bandas disulfuro con la consiguiente separación de las cadenas A y B por lo que rápidamente se desencadena la proteólisis.^{20,21}

d.- Fisopatología de la resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se define como la inhibición de la acción de la insulina en el transporte de glucosa del espacio extracelular (sangre y líquido intersticial) al interior de las células de los tejidos insulino-sensibles principalmente músculo esquelético, hígado, corazón, cerebro y tejido adiposo.^{5,19,18,17,15}

En esta situación los niveles séricos de la insulina son permanentemente elevados, sin embargo, esta inhibida la capacidad de los adipositos para mantener los niveles de energía que permiten regular el peso.^{20,5}

El síndrome de resistencia a la insulina se caracteriza por hiperinsulinemia, obesidad, hipertensión, dislipidemia y Diabetes mellitus tipo 2.^{19,17}

La obesidad se define como un índice de Masa Corporal (IMC) de 30 Kg/m² o más pero esto no está relacionado a la morbilidad y mortalidad asociada con menores grados de sobrepeso o con la acumulación de grasa intrabdominal. El comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud ha propuesto la clasificación de sobrepeso y obesidad que aplica a hombres y mujeres de todos los grupos de edad en los siguientes rangos:

IMC Kg/m ²	Clasificación OMS	Descripción popular
<18.5	Desnutrición	Delgado o flaco
18.5 - 24.9	Rango normal	Normal aceptable
25 - 29.9	Grado I	Sobrepeso
30.0 - 39.9	Grado II	Obesidad
> 40	Grado III	Obesidad mórbida

Tabla 1.- Clasificación de obesidad según índice de masa corporal

Para definir el IMC se utiliza la siguiente fórmula:^{5,23}

$$IMC = \frac{\text{Peso en Kg}}{(\text{Talla})^2 \text{ en Mts}}$$

Ajustando las aproximaciones en el cálculo, se estrechan la relación entre el IMC y la incidencia de condiciones crónicas severas causadas por el exceso de grasa

incluyendo la DM2, la hipertensión, la intolerancia a carbohidratos, las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y la coleditiasis, aterosclerosis, IAM, EVC. Esta relación es aproximadamente lineal al rango de IMC igual a 30 Kg/m² pero el riesgo se incrementa en aquellos sujetos con un índice de masa corporal cercano a 29 independientemente del grado de obesidad.²³

La circunferencia de la cintura se correlaciona con mayor riesgo para la alteración en el metabolismo de carbohidratos, hipertensión y alteración en los lípidos sanguíneos. La alternativa del punto de corte con la circunferencia de la cintura continua relacionándose entre la sensibilidad y especificidad similar al IMC.^{5,14,23}

Lograr un punto de corte específico para la cintura puede ser una guía de interpretación para evaluar a los adultos, se propone que los puntos de corte mostrados en las tablas de predicción de riesgo de complicaciones metabólicas aquellos pacientes situados en el nivel 1 alerten a los clínicos sobre el potencial riesgo y en el nivel 2 para iniciar acciones terapéuticas.⁵

	Nivel 1 Riesgo incrementado	Nivel 2 Incremento substancial de riesgo
HOMBRES	> 94 centímetros	> 102 centímetros
MUJERES	> 88 centímetros	> 88 centímetros

Tabla 2.- Circunferencia de la cintura como predictor de riesgo de complicaciones metabólicas.

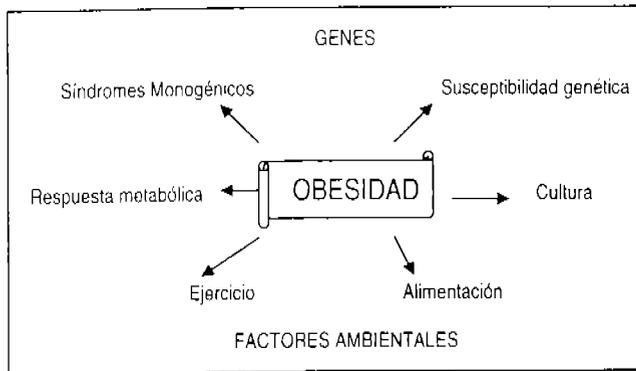
La obesidad no es un desorden simple porque es un grupo heterogéneo de condiciones con múltiples causas.

El peso corporal esta determinado por la interacción entre causas genéticas, ambientales y sociales que interactúan con mediadores psicosociales de energía internos y expeditos, sin embargo, las diferencias genéticas son de importancia, el marcado riesgo en la prevalencia de la obesidad es mejor explicada por los cambios ambientales de los cuales son resultado de los avances tecnológicos y los cambios en el estilo de vida.

La hipótesis de susceptibilidad genética esta sustentada por los estudios con gemelos los cuales fueron expuestos a periodos de balance energético positivos y negativos, las diferencias en los resultados sugieren que la susceptibilidad genética en una población determinada la cual tiene la posibilidad de llegar a ser obesa aporta un panorama de las circunstancias ambientales.^{5,14}

Hay que considerar también que la influencia del genotipo en la etiología de la obesidad puede atenuarse o exacerbarse por factores no genéticos, existe una forma genética de obesidad muy rara asociada a síndromes, como el Síndrome de Prader Willi que se caracteriza por hipogonadismo, talla baja, obesidad y retraso mental; en la que la influencia genética es la misma que actúa en la susceptibilidad que junto con

los genes se incrementa el riesgo de desarrollar las características pero no son esenciales para esta expresión o por sí mismo para expandir el desarrollo de la enfermedad.



Esquema 2.- Origen multifactorial de la obesidad

Los modelos de obesidad en roedores monogénicos son todos caracterizados por formas simples de obesidad, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. La etiología genética de la obesidad en modelos de laboratorio está definida como gen *ob*, el gen *ob* está posicionado en el cromosoma 6 se expresa exclusivamente en el tejido adiposo en condiciones normales.⁵

El producto génico, ha sido llamado *Leptina* (deriva del griego *Leptos* que significa delgado) no es funcional para sujetos que son homocigotos para la mutación *ob*.

El reemplazo de leptina mediante inyecciones intraperitoneales en roedores mutados, producen una reducción en el peso corporal, la grasa, disminuyen la ingesta de alimentos y los niveles de insulina.

La leptina introducida dentro del 3^{er} ventrículo o en los ventrículos laterales resulta efectiva para la reducción de peso lo que sugiere un probable efecto central. Por contraste, la administración de leptina en ratones *db/db* que se caracterizan por tener niveles altos de leptina, está no tiene efecto en el apetito, el peso o grasa corporal.^{5,12,22}

La hipótesis inicial en humanos se refiere a una forma relativa o absoluta de deficiencia de leptina que no ha sido corroborada, paradójicamente, muchos humanos obesos tienen altos niveles de leptina circulante los cuales se incrementan en proporción a la masa de grasa, únicamente en algunos individuos con obesidad severa se ha identificado una deficiencia congénita de leptina o una mutación en el gen receptor de leptina.^{5,22} El principal efecto de la leptina para la inducción de la

perdida de peso se lleva a cabo mediante la supresión del centro del hambre. Estos hallazgos abren grandes interrogantes acerca del rol primario de la leptina en los humanos y al mismo tiempo demuestra la complejidad de la función hipotálmica humana comparada con los roedores.^{5,17,14,22}

Son muchos los genes candidatos que han sido asociados con la obesidad humana o sus complicaciones metabólicas. Están incluidos los receptores que resultan importantes en el mecanismo de la termogénesis, por ejemplo, el gen de los receptores beta adrenérgico y la familia de proteínas no codificadas que se ven involucradas en la regulación del apetito.^{22,5}

e.- Patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2

La DM2 esta caracterizada por hiperglicemia, resistencia a la insulina y una disminución relativa de la secreción de insulina. Este es un desorden común con un marcado incremento en los grados de obesidad.²⁴

El entendimiento de la patogénesis de la DM2 es complicada por diversos factores. Los pacientes presentan una combinación de diversos grados de resistencia a la insulina, la cual es considerada una causa necesaria para el desarrollo de la enfermedad.^{25,26} Sin embargo, muchos estudios pueden identificar causas genéticas e influencias ambientales, que marcan la dificultad para determinar la causa exacta en cada caso, ejemplo de ello es la hiperglucemia que, por si misma, puede inducir la disminución en la función de las células beta y exacerbar la resistencia a la insulina.

La DM2 esta acompañada por otras condiciones metabólicas que incluyen hipertensión, niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDLc) que pueden incrementar el riesgo cardiovascular. Esta constelación de condiciones clínicas en ocasiones es referida como Síndrome X.²⁷

La hiperinsulinemia ocurre en respuesta a la resistencia a la insulina que juega un papel importante en estas anormalidades.

f.- Disminución en la secreción de insulina y resistencia a la insulina

La importancia relativa de los defectos en la secreción de insulina y la respuesta a la insulina ha sido estudiada en animales. La resistencia a la insulina puede ser inducida en animales normales mediante una infusión continua de ácido nicotínico. Sin embargo, si la función de la célula beta del páncreas es normal, la resistencia a la insulina no se manifiesta como hiperglucemia, porque la secreción de insulina puede incrementarse tanto como 10 veces la basal.^{28,29} Los hallazgos son diferentes si hay disfunción de la célula beta producida por la administración de la toxina streptozotocina, en estos casos la hiperglucemia se manifiesta en proporción al grado de disfunción de célula beta.²⁸ Observaciones similares han sido vistas en humanos,

en donde existen unos síndromes clínicos raros caracterizados por mutaciones en los receptores de insulina lo cual lleva a una resistencia a la insulina y esto es mucho más severo en pacientes con DM2. Muchos de estos pacientes tienen un remanente normoglucémico debido al marcado incremento en la secreción de insulina.

Estudios aportan directrices a la importancia relativa que implica la relación de insulina y la resistencia a la insulina en la patogénesis de la diabetes tipo 2.^{25,5} La resistencia a la insulina es un hallazgo de peso en muchos pacientes y es el mejor predictor de la DM2.^{25,26}

g.- Disminución del efecto de acción de la insulina

La producción normal de insulina se debe a la conversión de proinsulina en insulina; del 10 al 15% de la insulina secretada es proinsulina y sus productos de conversión intermedia.³⁰ En contraste, la proporción de insulina inmunorreactiva de la proinsulina en pacientes con DM2 está incrementada considerablemente en estado basal. La diferencia entre sujetos normales y sujetos diabéticos llega a ser siempre más pronunciada después de la estimulación con arginina o glucagon.³¹ El incremento en la secreción de proinsulina persiste después en combinación al grado de obesidad, esto representa la disfunción de la célula beta y no únicamente la respuesta al incremento en la demanda de secreción impuesta por la resistencia a la insulina y la obesidad.³¹ Estas consideraciones sugieren que el proceso de conversión de proinsulina a insulina en la célula beta está deteriorado en la DM 2.

h.- Papel de los islotes de polipéptido amiloide

La amilina se produce en los islotes de polipéptido amiloide y es almacenada en los gránulos de secreción de insulina de las células beta del páncreas. La amilina es secretada conjuntamente con la insulina, teniendo concentraciones séricas alrededor de 1 a 10 con respecto a la insulina, y esta persistentemente elevada en el páncreas de muchos pacientes con DM2.³² En la primera fase las concentraciones de insulina y amilina están bajas en pacientes con disminución de tolerancia a la glucosa comparado con pacientes con tolerancia a la glucosa normal y sus concentraciones están muy bajas en pacientes con DM 2.³³

Las altas concentraciones de amilina disminuyen la glucosa excedente e inhibe así la secreción de insulina endógena, esto sugiere que la amilina está directamente involucrada en la patogénesis de la DM2, sin embargo, la administración de antagonistas de la amilina en ratas, da como resultado una disminución en la glucosa con incremento en la secreción de insulina,^{34,35} lo que sugiere que la amilina teóricamente inhibe la secreción de insulina.

Con todo ello aún es poco conocido como la amilina interviene en el desarrollo de la diabetes tipo 2, o si su incremento es solo una consecuencia del defecto de secreción de insulina. Hasta la fecha no se ha encontrado una asociación entre el gen productor de la amilina y la diabetes tipo 2.³⁶

i.- Resistencia a la insulina: Definición y espectro clínico

La resistencia a la insulina es un estado el cual se manifiesta cuando las concentraciones de insulina se asocian a una respuesta anormal de glucosa.³⁷

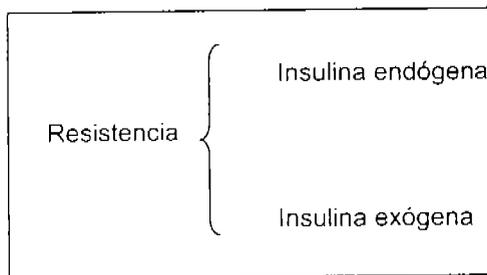
Los síndromes extremos de resistencia a la insulina se conocen como el **síndrome tipo b** y **síndrome tipo a**. El tipo b se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos para el receptor de insulina y, el tipo a es una forma hereditaria rara de desordenes tales como mutaciones en el receptor de insulina o estados lipodistróficos. Muchos de estos pacientes desarrollan DM2.³⁷

La obesidad, estrés, infección, uremia, acromegalia, exceso de glucocorticoides y embarazo son causas secundarias de resistencia a la insulina.

Desordenes comunes como la enfermedad arterial coronaria, incluyendo a hipertensión, hiperlipidemia, el síndrome de ovario poliquístico y el síndrome X, en los que el mecanismo que asocia hiperinsulinemia aún se desconoce.

j.- Definición de resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina puede ser definida como una respuesta anormal tanto a insulina endógena como exógena, en la que la respuesta a la glucosa puede ser anormal o conservada.



Esquema 3.- Clasificación de la resistencia a la insulina

k.- Resistencia a la insulina endógena

La resistencia a la insulina endógena es definida por las altas concentraciones de insulina en asociación con concentraciones de glucosa normal o altas, en la práctica la medición de insulina endógena solo se utiliza para evaluar pacientes con características clínicas de resistencia a la insulina extrema.

Para confirmar este diagnóstico, es necesario determinar que la estructura y actividad biológica de la insulina de los pacientes sea normal. Existen casos raros de mutaciones en el gen de la insulina donde la producción de insulina tiene bioactividad subnormal pero inmunoreactividad normal. Esta insulina circula a altas concentraciones, simulando resistencia a la insulina, pero la respuesta a la insulina exógena es normal.³⁸

l.- Resistencia a la insulina exógena

Una respuesta reducida a la insulina exógena es en realidad evidente en los pacientes diabéticos tratados con insulina que requieren de altas dosis para prevenir la hiperglucemia, todavía, la dosis de insulina que se ha dado a esos pacientes da un significado poco preciso para cuantificar el grado de resistencia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con resistencia a la insulina, tal como los pacientes con obesidad, no son tratados con insulina. En ellos, la resistencia a la insulina exógena puede ser evaluada y cuantificada por técnicas clásicas como la tolerancia a la insulina intravenosa, o la técnica del clamp euglucémico. Por consiguiente, la hipoglucemia inducida por la insulina se determina por la medición de glucosa en sangre, se mantiene determinada concentración con la ayuda de glucosa en infusión así se evita confundir los efectos de las hormonas contrarreguladoras como la epinefrina y el glucagón.³⁹

m. Espectro clínico del síndrome de resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina puede presentar una variedad de síntomas y signos. La hiperglucemia a pesar de las grandes dosis de insulina es la presentación clásica, pero muchos pacientes con resistencia extrema no siempre tienen hiperglucemia evidente. Sin embargo, casi todos los pacientes tienen una o más características que sugieren la presencia de resistencia a la insulina severa, estas características incluyen la acantosis nigricans, el síndrome de ovario poliquístico, lipodistrofia, crecimiento acelerado o detenido, alteraciones de autoinmunidad y calambres musculares. La presencia de estas indican la necesidad de medir la insulina sérica. El hallazgo de hiperinsulinemia sugiere la necesidad inmediata de realizar estudios adicionales para evaluar la presencia de anticuerpos anti-receptor de insulina circulantes, así como, otras alteraciones metabólicas.

En la mayoría de los casos los fundamentos precisos para el enlace entre la resistencia a la insulina y estos hallazgos clínicos no está todavía definido. Es probable que las altas concentraciones séricas de insulina estimulan vías específicas de respuesta sea la que menos daña el transporte de glucosa. Esto puede ocurrir mediante la activación de los receptores de insulina semejantes al factor 1 de crecimiento (IGF-1) o los receptores híbridos formados por los enlaces covalentes de las subunidades de los receptores homólogos para la insulina y IGF-1.³⁷

n.- Metabolismo anormal de la glucosa

La homeostasis de la glucosa va desde lo extremadamente anormal (como la diabetes o hipoglucemia) a lo normal. Al final del espectro están los pacientes tratados con insulina quienes requieren grandes dosis de insulina para el control de la hiperglucemia. La resistencia a la insulina puede ser inducida por la producción de anticuerpos anti-insulina o autoanticuerpos contra el receptor de insulina. El siguiente grupo en la línea son los pacientes con diabetes manifiesta que no reciben insulina, como con la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en quien hay también un componente de disminución de la función de la célula beta del páncreas.

Sin embargo, muchos pacientes con resistencia a la insulina tienen niveles séricos de glucosa normales o ligeramente elevados. Se incluyen en este grupo la mayoría de los pacientes con obesidad, muchos pacientes con hipertensión e hiperandrogenismo, y con trastornos hereditarios de resistencia severa a la insulina como en el caso de resistencia a la insulina tipo a. Algunos pacientes con resistencia secundaria a autoanticuerpos contra el receptor de insulina en realidad presentan hipoglucemia.⁴⁰

La acantosis nigricans y las estrías en la piel se asocian con la resistencia primaria a la insulina, sin ser considerada la causa molecular. La acantosis nigricans es una lesión de la piel caracterizada por placas aterciopeladas oscuras, las lesiones están localizadas habitualmente en la espalda, cuello y axilas, la ingle y los codos pero pueden cubrir toda la superficie de la piel, respetando las plantas y las palmas. Estas lesiones pueden ser papilomatosas, histológicamente hay hiperqueratosis, papilomatosis epidérmica y un incremento en el número de melanocitos.

El común denominador en todos los casos de acantosis nigricans, con la posible excepción de las lesiones inducidas por cáncer, es la resistencia a la insulina.⁴¹

En los hombres con resistencia a la insulina no se han identificado alteraciones en el sistema reproductor. En contraste, las mujeres con resistencia a la insulina comúnmente presentan anomalías.⁴²

Como ejemplo, la mayoría de las mujeres con resistencia tisular a la insulina, sin considerar la causa tienen hiperandrogenismo. Esta asociación ha sido descrita en mujeres con síndrome tipo b.^{43,44} Las mujeres afectadas pueden presentar datos de virilización o hirsutismo, amenorrea e infertilidad. El ovario muestra cambios histológicos de hipertecosis.⁴⁵

Muchas mujeres con ovarios hiperandrogenicos presentan resistencia tisular a la insulina la cual es identificada por pruebas rápidas de hiperinsulinemia o la prueba de clamp euglucemico. Las bases moleculares para el estudio de la resistencia tisular a la insulina en estas mujeres aún no se establecen, los estudios en cultivos de fibroblastos de la piel sugiere que aproximadamente el 50% de ellos tienen un defecto en la fosforilación del receptor de insulina.⁴⁷

Las bases para la asociación entre resistencia a la insulina y el ovario hiperandrogénico no son conocidas, y no esta clara la correlación entre la severidad de los dos desordenes.⁴⁸ El exceso de andrógenos puede ser causa de una discreta reducción en la sensibilidad a la insulina,⁴⁹ la anomalía primaria es probablemente la resistencia a la insulina, y en algunos casos con anomalías primarias del ovario. Los receptores de insulina y su estrecha relación con los receptores para IGF-1, están presentes en las células del ovario y la estimulación de estos receptores incrementa la producción de andrógenos.⁵⁰

El crecimiento caudal es normal en la mayoría de los pacientes con resistencia a la insulina. Hay, sin embargo, dos desordenes pediátricos con resistencia a la insulina severa, son la acondroplasia y el síndrome de Rabson-Mendenhall, en los que el crecimiento disminuye.^{53,54} En la acondroplasia hay una ausencia completa o imparcial de la función del receptor de insulina y esta asociada con un marcado retraso del crecimiento.⁵²

La pseudoacromegalia, en contraste, es un síndrome en que la resistencia a la insulina esta asociada a un aumento en el crecimiento caudal.⁵³ En estos pacientes la hiperinsulinemia probablemente estimule el crecimiento y actividad músculo-esquelética por la estimulación de los receptores IGF-1.

Algunos pacientes con resistencia tisular a la insulina tienen "calambres" o parestesias relacionadas al ejercicio. La severidad de estos síntomas puede en algunos casos disminuir con la fenitoina.^{54,55}

La cantidad y distribución del tejido adiposo no esta alterado en la mayoría de los pacientes con resistencia a la insulina, sin embargo, cualquiera tiene anomalías en el depósito abdominal o son obesos. Las altas concentraciones de ácidos grasos libres y su relación con el incremento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) en el incremento de la obesidad en los pacientes con resistencia a la insulina.^{56,57}

Los síndromes lipodistróficos son un grupo clínico de diversos desordenes caracterizados por una cantidad y distribución inusual del tejido adiposo. Los pacientes frecuentemente tienen resistencia tisular a la insulina, así como acantosis nigricans. Los síndromes pueden ser congénitos o adquiridos, y la atrofia del tejido adiposo puede ser total o parcial.

Un síndrome adquirido de lipodistrofia ha sido asociado con los inhibidores de proteasas utilizados en la terapia de pacientes con infección por VIH. Estos pacientes

tienen resistencia a la insulina y desarrollan hiperglucemia e hiperlipidemia más rápidamente que los pacientes con infección por HIV tratados con otros regímenes.⁵⁸

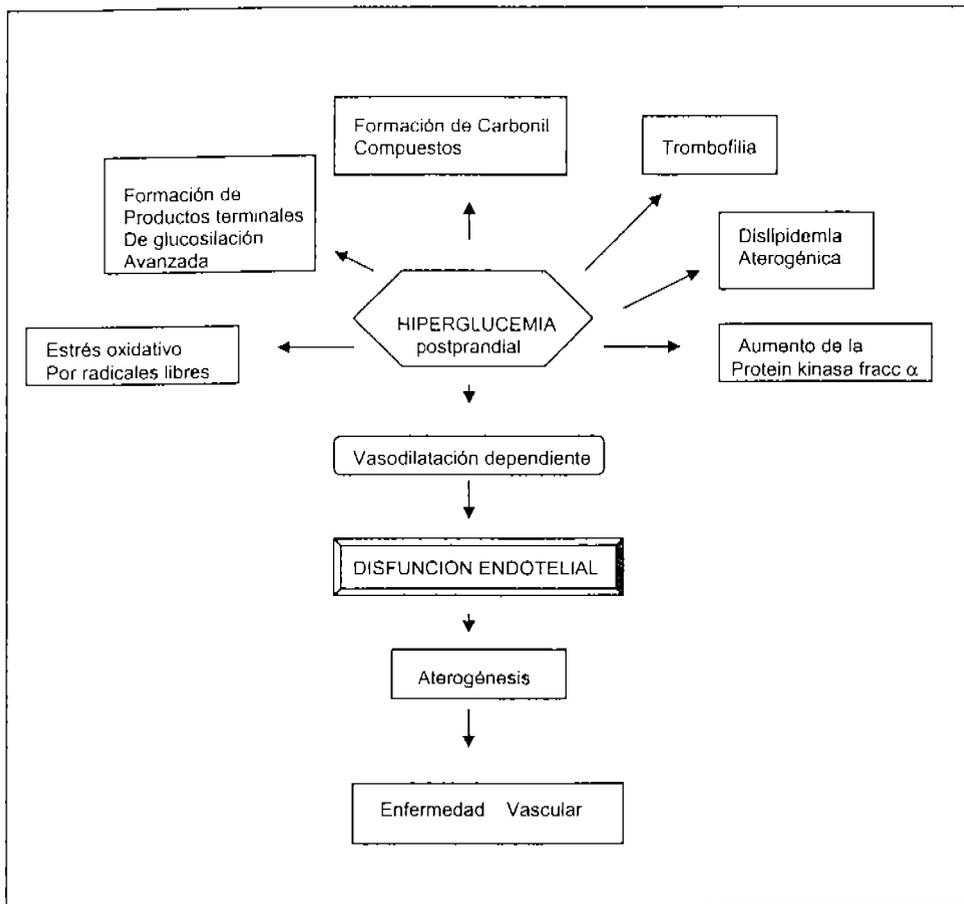
Algunos pacientes tienen severa resistencia a la insulina como consecuencia de la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de insulina (síndrome tipo b).⁴⁴ Estos pacientes pueden tener insulino-resistencia, diabetes o hipoglucemia, esto depende de las propiedades del anticuerpo antireceptor. Muchos pacientes también tienen otros desordenes autoinmunes, incluyendo Lupus eritematoso sistémico o esclerodermia.⁵⁹

o.- Enfermedad vascular asociada a insulino-resistencia

Hay un gran interés en la aparente asociación entre la resistencia a la insulina y una variedad de anormalidades que tienen un impacto sobre el sistema cardiovascular, incluyendo la hipertensión, la enfermedad coronaria y enfermedad vascular cerebral, así como, en el perfil de lípidos que incluye a la hipertrigliceridemia y niveles séricos bajos de lipoproteínas de alta densidad. Algunas están referidas a esta constelación de hallazgos con el síndrome de resistencia a la insulina o el síndrome x.^{60,61,62,63,64}

La resistencia a la insulina es también un predictor de enfermedad coronaria en hombres con niveles séricos altos de LDLc asociada a hipercolesterolemia familiar. Las bases moleculares de la resistencia a la insulina en estos síndromes aún no está definida, así mismo no está definido aún, como es el mecanismo por el que la resistencia a la insulina o la hipercolesterolemia pueden contribuir a la dislipidemia.⁶⁰

El mecanismo por el cual la hiperinsulinemia incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular puede estar con relación a trombosis aguda.



Esquema 4.- Fisiopatología del daño vascular asociado a insulinoresistencia.

Las elevaciones anormales de glucosa conllevan como respuesta fisiológica hiperinsulinemia; ambos factores, de manera conjunta, propician dislipoproteinemia y disfunción endotelial, lo que predispone la aterogénesis con el consiguiente daño vascular asociado a DM

En el análisis del estudio Framingham, las concentraciones altas de insulina en ayuno fueron asociadas con una disminución de la fibrinólisis y la hipercoagulabilidad entre pacientes con tolerancia a la glucosa normal, y la fibrinólisis disminuyó en pacientes con intolerancia a la glucosa.⁶⁵

Por lo anterior, y el impacto que representa estos padecimientos en el devenir de la sociedad es de importancia para el Médico Internista, el médico general y de subespecialidad, conocer e identificar oportunamente a la población de riesgo, así mismo contar con medios diagnósticos de sensibilidad y especificidad alta aplicables a grandes poblaciones, procedimientos eficaces en etapas subclínicas de la enfermedad y puedan utilizarse como pruebas de escrutinio a costos accesibles.

II.- OBJETIVOS

a.- Objetivo general:

Identificar la incidencia de intolerancia a carbohidratos, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de nuevo diagnóstico en población mexicana.

b.-Objetivo específico:

Comparar en sensibilidad y especificidad los nuevos métodos diagnósticos HOMA e índice Glucosa/Insulina vs. Curva de tolerancia a la glucosa oral en prueba de 2 horas, método utilizado clásicamente.

c.- Objetivo secundario:

Identificar la incidencia de hipertensión arterial y obesidad no diagnosticada en población mexicana.

III.- HIPÓTESIS

a.- Hipótesis nula

Es igualmente eficiente el diagnóstico de resistencia a la insulina mediante el método de determinación de curva de tolerancia a la glucosa en el cual se invierte tiempo y múltiples punciones para toma de muestra con la determinación de Homa e Índice de resistencia a la insulina en el cual solamente se obtiene una muestra sanguínea preprandial para la cuantificación de glucosa e insulina y se realizan cálculos matemáticos.

a.- Hipótesis alterna.

La determinación de glucemia sérica preprandial, niveles de insulina sérica preprandial, determinación de Péptido C y el cálculo de HOMA e Índice glucosa insulina son de igual efectividad que la realización de la prueba de tolerancia oral a la glucosa anhidra como pruebas diagnósticas de Resistencia a la insulina.

El diagnóstico precoz de obesidad y la determinación de hiperinsulinemia, están asociados de manera directa con el resultado de las determinaciones bioquímicas y por lo tanto son factores pronósticos

IV.- MATERIAL y MÉTODOS

Estructura del estudio.

Diseño del estudio: Cohorte prospectiva, clínico no experimental.

Según los ejes de Feinstein podemos clasificarlo de la siguiente manera:

Observacional.
Descriptivo.
Longitudinal.
Prospectivo.
Maniobra.

Realizado en el servicio de Urgencias del Hospital Juárez de México en el período: comprendido marzo 2002 – julio 2002.

a.- Elegibilidad.

Fueron todos aquellos voluntarios que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Juárez de México como acompañantes sanos de pacientes dentro del período ya señalado a quienes previa explicación del estudio y firma de consentimiento informado se les realizó una encuesta que incluía evaluación clínica y toma de muestras hemáticas para completar los exámenes de laboratorio.

b.- Criterios de inclusión.

- Cualquier persona entre 20 y 60 años.
- De nacionalidad mexicana.
- Que acudiera como voluntario.
- Que al momento del estudio contara con ayuno entre 6 y 12 hrs.
- Que no fuera portador conocido de Diabetes y/o resistencia a la insulina

c.- Criterios de exclusión.

- Personas en edad pediátrica y/o mayores de 60 años.
- Portadores de Dislipidemias, Diabetes mellitus, insuficientes renales de cualquier etiología.
- Personas que estuvieran consumiendo esteroides, bajo tratamiento con quimioterapia, insulina o hipoglucemiantes orales.
- Mujeres con ingesta de anticonceptivos orales y/o embarazo.
- Personas que no cumplieran con el ayuno establecido.

d.- Variables de interés.

Se revisaron las hojas de encuesta que contaran con consentimiento informado y cumplieran los criterios de inclusión siempre validado por un médico adscrito.

Los datos que se recabaron fueron variables clínicas: género, edad, Grado de escolaridad, peso, talla, IMC, T/A, Temperatura, antecedentes heredo familiares para DM2 y HAS, síntomas de vasoespasmo y la pentada para DM, así como tabaquismo y alcoholismo. Variables de laboratorio: Determinación de glucosa preprandial, determinación de insulina endógena preprandial, determinación de Péptido C, realización de curva de tolerancia a la glucosa. Calculo del Índice glucosa/insulina, Calculo de HOMA, calculo de QUIKI; Por costo del estudio no se realizo la determinación de perfil lípidico, ya que el presente es un estudio autofinanciado por los investigadores sin costo para el paciente.

Variables cualitativas	Variables cuantitativas
Sexo	Peso
Nivel de estudios	Talla
País de origen: México	Edad
Toxicomanías	Glucemia de ayuno
Antecedentes heredo familiares	Curva de tolerancia a la glucosa
Antecedentes no patológicos	Insulina sérica de ayuno
Síntomas sugestivos de enfermedad	Índice de masa corporal
	Medición de Péptido C sérico
	QUIKI
	HOMA
	Índice Glucosa/Insulina
	Presión arterial sistémica
	IMC
	PAM

Esquema 5.-Clasificación de las variables

e.- Descripción de la maniobra

Para definir el IMC se utilizo la siguiente fórmula:^{5,14}

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso en Kg}}{(\text{Talla})^2 \text{ en Mts.}}$$

Se calcularon con las siguientes fórmulas y valores reportados.

HOMA Modelo de evaluación de la homeostasis	QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) ¹	Cociente glucosa / Insulina basal (G:I)
$\frac{\text{Glucosa (mmol/L x Insulina (mUI/ml))}}{2.5}$	Índice de sensibilidad = $\frac{1}{\{\log (\text{Insulina } \mu\text{UI/ml}) + \log (\text{Glucosa mg/dl})\}}$	$\frac{\text{Glucosa (mg/dl)}}{\text{Insulina (mUI /ml)}}$
Resistencia a la insulina un valor ≥ 3.5	Resistencia a la insulina un índice ≤ 0.331	Resistencia a la insulina = valores < 4.5

La prueba de tolerancia a la carga oral de glucosa se llevo a cabo de la manera siguiente:

1.- En los pacientes que cumplían requisito de ayuno de 6 a 12 hrs, Se tomo una muestra sanguínea basal, la cual se envió a centrifugado y congelación a -70C para posterior análisis bioquímico de glucosa, insulina y péptido C.

Simultáneamente se midió la glucemia capilar la cual posteriormente se comparo con los resultados obtenidos por muestra venosa.

2.- Se dio a cada paciente 75 gr. de glucosa anhidra y se realizaron determinaciones capilares de glucemia a los 30, 60, y 120 minutos siguientes a la ingesta de glucosa, se registraron los resultados en hoja de concentración de datos.

3.- Se consideraron las cifras siguientes para el diagnostico de intolerancia a la glucosa.

Glucemia capilar:

En ayuno ≥ 110 y < 126 mg/dL.

Postprandial o casual ≥ 140 y ≥ 200 mg/dL.

Para la interpretación de la curva se consideraron los siguientes valores para determinar como positiva la prueba:

Glucemia postcarga \leq de 140 mg/dl y \geq 200 mg/dL a los 120 minutos.

La toma de presión arterial se efectuó transcurridos 30 minutos de reposo con técnica auscultatoria utilizando esfigmomanómetro mercurial.

La medición del peso fue realizada en bascula clínica sin zapatos y sin ropa (se utilizo únicamente bata clínica discriminando los 200 gr del peso de ésta).

f.- Control de calidad de los estudios

Para la prueba de tolerancia a la carga de glucosa oral se utilizo el kit de determinación de glucemia capilar Precision Q.I.D de Abbott Laboratories Medi Sense Products, Oxfordshire, England UK, lote 91280.

El centrifugado y conservación de muestras a -70C así como la medición de glucemia sérica basal se realizo en el laboratorio central del Hospital Juárez de México.

La medición de insulina endógena y la medición de péptido C se determino por método de ELISA en la Clínica de Inmunodiagnóstico, Tuxpan 2 – 504 Col. Roma Sur México D.F. El valor normal para Péptido C con técnica Elisa hasta 1200UI. Valor normal para insulina por técnica de Elisa 2 a 30 UI

g.- Aspectos éticos

Debido a la naturaleza del estudio, éste, ofrece pocas dificultades éticas ya que el médico encargado de la tesis no llevó a cabo ninguna de las maniobras de tipo invasivo que se describen como estándar de oro (clamp euglucémico) dada la dificultad técnica, los gastos hospitalarios y los efectos tardíos, sin embargo, todos los pacientes antes descritos firmaron la carta de consentimiento informado utilizada para todos los procedimientos invasivos que se realizan en el Hospital Juárez de México, procurando siempre informar al paciente antes de llevar a cabo el procedimiento, los riesgos, molestias, ventajas, desventajas, efectos colaterales y mortalidad.

Posteriormente se procedió a la realización del procedimiento en consultorio medico, con apoyo del personal de enfermería, la encuesta y toma de muestras fue con técnica de manejo de material biológico con participación y supervisión de la alumna y tutor de tesis.

Por el diseño prospectivo, la ejecución del estudio se apegó a la última revisión de la declaración de Helsinki 1964, revisada en 1996 en Sudáfrica así como está escrito en la ley general de salud y proyecto de norma oficial mexicana NOM-170-SSA1-1998.

Hacemos mención que este tipo de estudios hasta el momento representa gastos hospitalarios y el presente estudio fue hecho para investigación siendo este un grupo de estudio estadísticamente significativo y cuyos resultados son únicamente con fines de análisis y como propuesta de aplicación de nuevos métodos, ya que todo el protocolo para detección de Obesidad, Hipertensión, Dislipidemias, Resistencia a la insulina y DM se continuó realizando como se lleva a cabo hoy día, de tal manera que no existe ningún problema de tipo ético.

h.- Equilibrio de beneficios y riesgos

Pensamos que los beneficios para el enfermo son muchos, los riesgos existen como en cualquier procedimiento diagnóstico y se controló bajo un estricto nivel de calidad intentándose siempre que los beneficios sean mayores al riesgo.

i.- Consentimiento informado

El presente estudio por su naturaleza requirió autorización de los participantes. (ver apéndice)

j.- Confidencialidad de la información

Toda información obtenida de los pacientes fue confidencial y únicamente es para fines académicos.

V.- MANEJO DE LOS DATOS Y ESTADÍSTICA

a.- Esquema de tabulación

Los datos recabados en la hoja de encuesta fueron vaciados primeramente en una hoja de captura y posteriormente en una matriz de datos del paquete estadístico SPSS versión 10.0.

b.-Pruebas a utilizar.

Estadística descriptiva.

Se realizó de acuerdo al tipo y distribución de las variables, de tal manera que para variables categóricas y ordinales se utilizó frecuencias absolutas, frecuencias relativas y acumuladas. Para las variables numéricas (continua y discreta) se utilizó marcadores de tendencia central y dispersión siendo media y desviación estándar cuando adoptaron una distribución paramétrica, por otra parte, utilizamos mediana mínimo-máximo y rango cuando adoptó una distribución no paramétrica.

Estadística Inferencial

Se buscó asociación entre las variables propuestas en la hipótesis y el desenlace para ello fue necesario construir una tabla de contingencia 2 x 2 y aplicarle una prueba de "Chi cuadrada" con el objetivo de conocer si estas actuaron como factores independientes determinantes del resultado de la maniobra diagnóstica.

Finalmente, se llevó a cabo una regresión logística en donde se ajustó para algunas variables confusoras o extrañas y poder conocer cuales fueron las que aún en presencia de otras actuaron de manera independiente en el desenlace de esta variable dicotómica. El procedimiento se hizo por el método forward enter-stepwise entre las pruebas. Se aceptó como estadísticamente significativo una $p < 0.05$

VI.- RESULTADOS

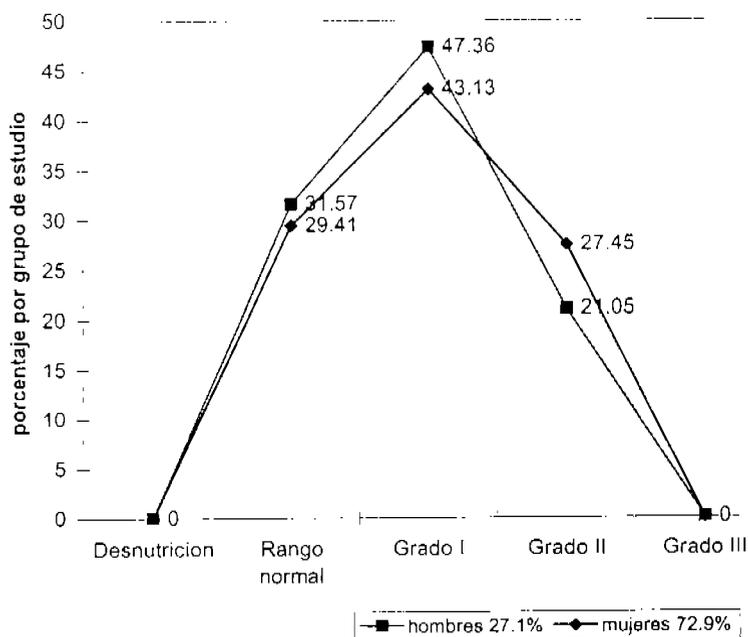
Se estudiaron 70 pacientes voluntarios quienes se refirieron asintomáticos en su totalidad, 19 hombres (27.1%), 51 mujeres (72.9%), edad promedio 34.97 DE \pm 10.68 (tabla 3). De los 70 voluntarios el 10% (n= 7) tenía escolaridad primaria, el 21.4% (n= 15) secundaria, escolaridad media superior el 41.4% (n= 29) y educación profesional incluido el postgrado en el 27% (n= 19) de los casos. El peso promedio fue de 68.22kg con DE \pm 11.46; Talla promedio de 158.39 cm. DE \pm 7.68; el IMC promedio fue de 27.16 DE \pm 4.02.

Población estudiada:	n= 70
Hombres	19
Mujeres	51
Edad en años	34.97 \pm 10.68
Peso en Kg	68.22 \pm 11.46
Talla en cm.	158.39 \pm 7.68
IMC	27.16 \pm 4.02
F en lpm	78 \pm 7
F en rpm	17 \pm 2
Temperatura en C	36.3 \pm 0.304
PAM en mmHg	89.33 \pm 9.0518
Glucemia preprandial en mg/dl	94.61 \pm 16.12

Tabla 3 Características de la población

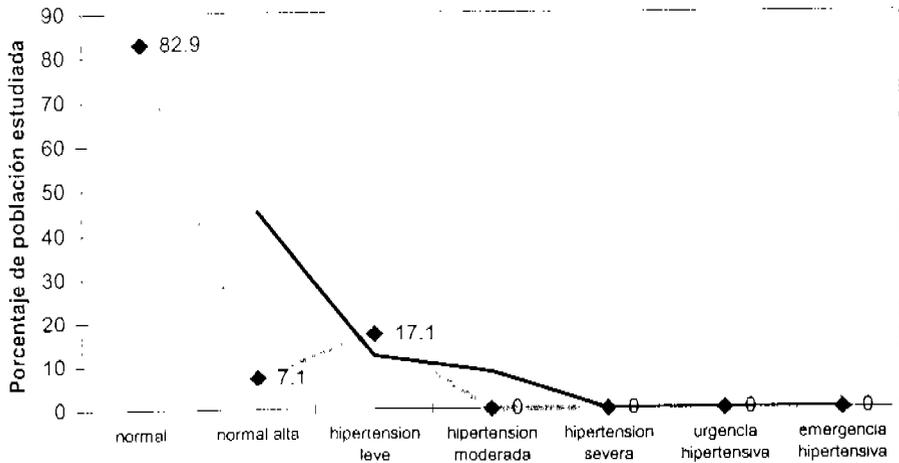
Distribuido por genero se encontró que en el grupo de las mujeres (n= 51) el 43.13% tenía según la clasificación de la OMS obesidad GI, el 27.45% obesidad GII, y solamente el 29.41% se encontró dentro del rango normal, mientras que en el grupo de los varones (n= 19) también fue la obesidad GI la predominante con un 47.36% seguido del 31.57% que se encontró dentro del rango normal y el porcentaje restante que corresponde al 21.05% se encontró con obesidad Grado II, no se registraron casos de desnutrición ni de obesidad extrema (Grado III) en ambos grupos y el 70% de la población general estudiada presentó algún nivel de obesidad (grafica 1).

Grafica 1.- Resultado de la evaluación del estado nutricional en base a la clasificación de la OMS, comparando la distribución por genero



También se consideraron dentro de las características generales a los signos vitales encontrando una F promedio de 78 lpm con una DE \pm de 7 lpm, la temperatura promedio fue de 36.3 C con DE \pm 0.304, la f promedio al momento del estudio fue de 17 rpm con una DE \pm 2. Se determino la PAM encontrando promedio de 89.33 mmHg con una DE \pm 9.0518. Utilizando la clasificación internacional de la Sociedad Americana de cardiología encontramos en nuestra población de estudio que 17.1% (n= 12) se encontraron con cifras de presión diastólica entre 90 y 94 mmHg clasificando a este grupo como portadores de hipertensión arterial leve (grafica 2), el 82.9% (n= 58) del resto de la muestra quedo clasificado dentro de la normalidad haciendo hincapié que en 5 casos de este grupo (7.1%) se encontraron cifras de presión diastólica que los clasifican como presión arterial normal alta.

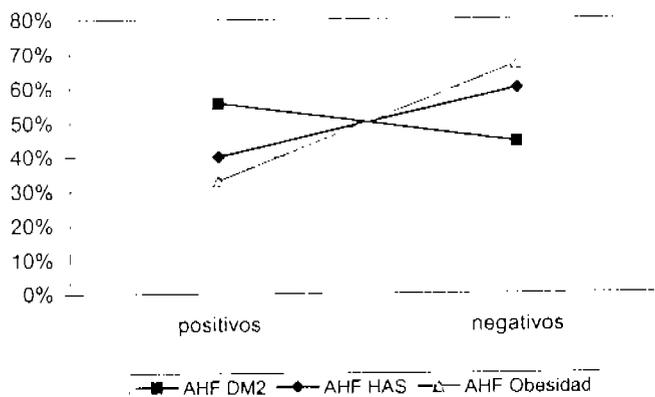
Grafica 2.- Evaluación y clasificación de hipertensión en el grupo de estudio



Como se puede observar existe un porcentaje significativo de hipertensión arterial leve no diagnosticada cuya tendencia (línea secundaria) es hacia el deterioro orgánico antes de manifestarse como enfermedad para dar tratamiento y evitar secuelas.

Para realizar una evaluación clínica se consideraron los siguientes aspectos subjetivos: encontrando que el 55.7% (n= 39) si refirió antecedentes heredofamiliares positivos para DM2 y el 44.3% (n= 31) refirió no tener o desconocer; para los antecedentes heredofamiliares sobre hipertensión el 40% (n= 28) refirió contar con antecedentes positivos, mientras que, el 60% (n= 42) los negó o desconocía. Así mismo para los antecedentes de obesidad 23 pacientes (32.9%) lo afirmaron mientras que 47 (67.1%) lo negó o desconocía (grafica 3).

Grafica 3.- Evaluación subjetiva de la Influencia genética en el desarrollo de resistencia a la insulina mediante la asociación y evaluación de los antecedentes heredo familiares relacionados al síndrome



Las variables subjetivas personales para las adicciones fueron registradas de la manera siguiente: en relación con el hábito tabáquico el 35.7% (n= 25) reconoció consumir cigarrillos de manera regular (todos refirieron haber consumido más de 100 cigarrillos en los últimos 6 meses), mientras que el 64.3% (n= 45) refirió no haber consumido cigarrillos o haber fumado menos de 10 en el último año, mientras que para el consumo de alcohol el 28.6% (n= 20) se dijo consumidor habitual y el 71.4 (n= 50) dijo no consumirlo. El 100% (n= 70) negó síntomas clínicos de enfermedad para DM específicamente: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida ponderal; se investigaron también síntomas de vasoespasmo sugestivos de hipertensión (aunque es sabido que la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial cursan asintomáticos) teniendo que el 100% de los voluntarios no había presentado cefalea, tinnitus fosfenos y/o vértigo en los tres meses anteriores al estudio.

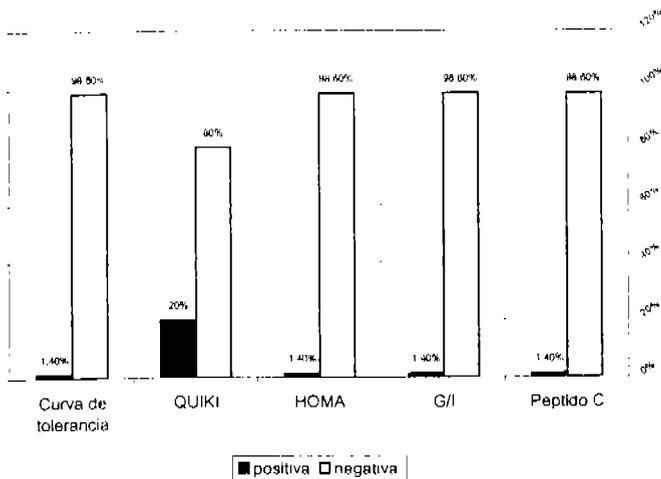
Así mismo, se cuestionó sobre si era la primera vez que se realizaban un escrutinio en búsqueda de Diabetes e hipertensión encontrando que únicamente el 40% (n= 28) lo había hecho como parte de rutina en consulta médica por otras causas.

En cuanto al análisis e interpretación de las pruebas encontramos lo siguiente:

La determinación de valores séricos de glucosa basal preprandial dio los siguientes resultados: La media en los 70 casos fue de 94.61 mg/dl y una DE \pm 16.12 con un rango de 120 con un mínimo de 63 y un máximo de 183. Los valores encontrados a los 120 minutos después de la ingestión de 75 gr de glucosa anhidra fueron: media de 87.47 mg/dl con DE \pm 20.84 con un rango de 174, una mínima de 52mg/dl y un máximo de 226 mg/dl. Al realizar la interpretación de la curva incluidas las mediciones de 30 y 60 minutos encontramos que solamente en un caso que equivale al 1.4%, tenía resultado positivo para resistencia a la insulina.

Los valores de Péptido C que encontramos en nuestra muestra revelaron una media de 435.9929 UI/dl con una DE \pm 203.9743 en rango de 1515.80 encontrando un valor mínimo de 206.40 y un máximo 1722.20 UI/dl al revisar el listado de casos se encontró que únicamente en un caso el valor reportado era mayor a 1200 UI/dl reportado como valor máximo normal, es decir solo el 1.4% presento hiperinsulinemia (Grafica 4).

Grafica 4.- Resultado de los distintos modelos de determinación de resistencia a la insulina



Los valores de insulina basal reportados en el siguiente estudio dan una media de 8.7680 DE \pm 5.8267, con rango de 42.79, una mínima de 2.11 y un máximo de 44.90 El Índice de relación glucosa/insulina tuvo una media de 7.4995 con DE \pm 4.72812, en rango de 28.361 con un mínimo de 0.919 y un máximo de 29.280; tomando en consideración los valores reportados para resistencia < 4.5 encontrando solo un caso con valores menores y por lo tanto dando como negativa la prueba en el 98.6% (n= 69) de los casos. (Tabla 4)

Determinación de:	Valores obtenidos:
Glucosa basal en mg/dl	94.61 \pm 16.12 min 63 max 183
Glucosa postprandial a los 120' en mg/dl	87.47 \pm 20.84 min 52 max 226
Péptido C UI	435.99 \pm 203.97 min 206.40 max 1722.20
Insulina basal UI	8.7680 \pm 5.8267 min. 2.11 máx. 44.90

Tabla 4 Mediciones de laboratorio

La realización del cálculo del HOMA reporta una media de 18.02930 con DE \pm 11.25336 en rango de 69.350 con una mínima de 4.735 y un máximo de 74.085 la prueba fue negativa en 69 de los casos (98.6%).

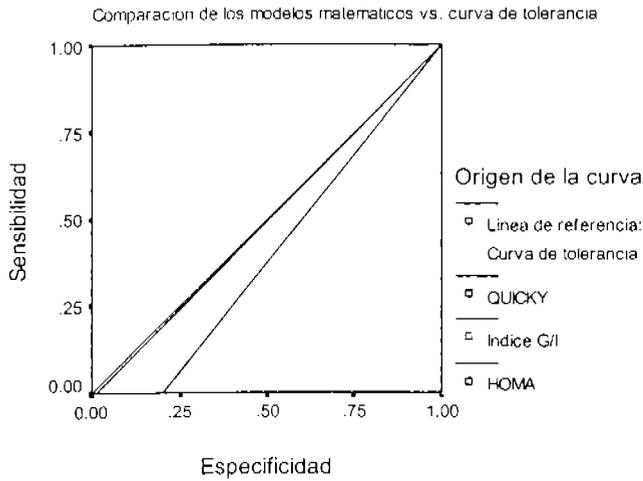
El resultado en el cálculo de QUICKI encontramos que el índice de sensibilidad promedio fue de 0.349727 con DE \pm 3.06, un rango de 0.1721 con un valor mínimo de 0.2666 y un máximo de 0.4287 en base a estos valores la prueba resultó positiva en el 20% (n= 14) y negativa en el resto de los casos (n= 56). Es importante mencionar que los casos en los que salió positiva la prueba al momento de revisar los listados se encontró que eran pacientes distintos, por consiguiente en nuestra muestra encontramos 3 casos positivos de resistencia a la insulina que al llevarse a cabo la correlación clínica se encontró que cursaban con trastornos menstruales, acné, y acantosis nigricans sugestivos de enfermedad y solamente en un caso coincidió con la elevación en la medición del Péptido C que se tradujo como estado de hiperinsulinemia.

Al aplicar el análisis de regresión logística mostró un OR 1.104 IC 95 (0 - 0) en presencia de interpretación de QUICKI y el HOMA teniendo una asociación estadísticamente significativa $p= 0.274$, para el segundo modelo el OR fue de 0.479 IC95% (0.11- 0.30) ajustado a curva de tolerancia y QUICKI; el tercer modelo ajustado a curva de tolerancia e Índice glucosa insulina el OR fue de 0 con IC95% (- 1.44 - 4.34) en ambos grupos no se encontró asociación estadísticamente significativa ($p = 1.00$ y $p = 0.866$ respectivamente).

La comparación de las pruebas para obtener sensibilidad y especificidad de cada una de ellas, mediante la elaboración de curva ROC (Ver gráfico 5), muestran que, todas las pruebas aplicadas tienen sensibilidad mayor al 98%, sin embargo la especificidad es menor al aplicar el modelo de sensibilidad de insulina cuantitativa acercándose este al 70% mientras que para el Índice glucosa/insulina y el modelo de la homeostasis es cercano al 98% (IC 95% OR 0.5 $p= 0.203$ Ver tabla 5 , grafica 5).

Grafica 5.-

Curva ROC



Existe sobreposicion entre HOMA, G/I y curva de referencia

	HOMA	Índice G/I	QUICKY
Sensibilidad	.000	.000	.000
Especificidad	.014	.014	0.203

Tabla 5.-Interpretación de la curva ROC:

VII.- DISCUSIÓN

Los datos aportados por el presente estudio son prácticamente únicos ya que existe escasa literatura al respecto de la utilización de las pruebas rápidas de diagnóstico para la obtención de datos epidemiológicos no encontramos artículos de evidencia I y II. Los mayores reportes encontrados son para validar las pruebas de HOMA y QUICKI los cuales ofrecen mayor ventaja, (como más rápido diagnóstico, fácil realización, menor costo) sobre el estándar de oro que es el clamp euglicémico y la prueba de la tolerancia a la carga oral de glucosa anhidra.

Dentro del aspecto demográfico encontramos predominio del género femenino 3:1, en relación a la edad el promedio fue de 35 años, esto por una parte nos refleja población económicamente activa que se preocupa por cursar con enfermedades crónicas que limiten su calidad de vida. Encontramos también que a diferencia de lo reportado en la literatura en nuestro grupo de estudio es únicamente el 30% de la población la que se encuentra dentro de un peso óptimo para su edad y talla.

Un dato que nos parece interesante fue la existencia de un grupo importante con tabaquismo positivo que no presentó asociación directa con hipertensión ni con trastornos metabólicos en cuanto al metabolismo de carbohidratos se refiere, sin embargo, hay que considerar que en nuestra muestra no se determinó perfil lipídico cuyas alteraciones afectan principalmente al endotelio vascular que predisponga para justificar alteraciones cardiovasculares y/o la presencia de hipertensión, esto es en relación a que en la muestra de estudio se encontró una incidencia de hipertensión arterial clasificada como leve en el 17% de los casos y que en la totalidad de los casos no se sospechaba la presencia de la misma, esto es importante desde el punto de vista que la hipertensión como tal, es llamada comúnmente "el asesino silencio" debido que la presencia de síntomas se da cuando existe gran daño orgánico o se presentan secuelas tardías y en algunos casos irreversibles de la enfermedad, por otra parte su asociación con la diabetes mellitus y la resistencia a la insulina con las que comparten mecanismos fisiopatológicos y a la fecha no ha sido posible separarlos por completo dada la alta incidencia de casos en nuestra población así como por las alteraciones de inmunidad y sobre todo vasculares de las que suele acompañarse y que en el contexto actual de alta prevalencia de diabetes mellitus así como secuelas de ésta fuera un factor importante en la presencia de episodios de hipertensión/resistencia a la insulina dentro de nuestro estudio.

Dentro del contexto de la diabetes mellitus la literatura reporta prevalencia del 11% y que el 20% de la población no ha sido diagnosticada en nuestra muestra se demostró un 4.3% de la población estudiada cursa con resistencia a la insulina, no tiene síntomas de enfermedad y por ende no se ha diagnosticado, si consideramos que la población mexicana asciende a 110 millones de habitantes estaríamos hablando que 4620000 personas se desconocen portadoras de enfermedad y que de no ser tratadas a tiempo en un lapso de aproximadamente 10 años ya presentarían daño orgánico irreversible o secuelas tardías, generando gastos en cuanto a atención médica, pérdida de calidad de vida y disminución importante de días laborales; sumando esta cifra a los 20 millones de pacientes ya diagnosticados inferimos que el

20% de la población general se ve afectada por la resistencia a la insulina en cualquiera de sus etapas. Esta situación hace necesaria la presencia de métodos diagnósticos eficaces rápidos con alta sensibilidad y especificidad a bajo costo que puedan ser aplicados en todos los niveles de atención, pero principalmente en el nivel primario y que puedan ser interpretados por especialistas como por médicos generales a fin de establecer estrategias terapéuticas eficaces que disminuyan los estragos causados por la enfermedad. Si bien es cierto que estos planteamientos ya eran conocidos desde décadas anteriores es hasta el último decenio del siglo pasado en la que aparecen alternativas de gabinete que cumplen con estos requisitos, es así como, en 1996 surge el modelo de evaluación de la homeostasis conocido como HOMA y el Índice de sensibilidad de insulina cuantitativa o QUICKI y en el último lustro del siglo el Cociente o Índice de glucosa insulina, redesarrollaron protocolos donde se comparaban con el clamp euglucémico lo que dio validez clínica a las pruebas, sin embargo en la práctica clínica diaria aun prevalece la realización de la Curva de tolerancia a la carga de glucosa oral o comúnmente llamada curva de tolerancia a la glucosa que se aplica ante la sospecha clínica o subclínica de la enfermedad y como parte de rutas diagnósticas en los casos que el paciente ya manifiesta afección, así encontramos que estas personas acuden a servicio médico cuando han perdido peso, presentan poliuria, dan manifestaciones de neuropatía, presentan enfermedad vascular asociada o presentan descompensaciones agudas de diabetes como lo son el estado hiperosmolar, la cetoacidosis diabética y en los casos más severos cuadros de insuficiencia renal; señalando que en la mayoría de los casos se discriminan signos y síntomas tempranos principalmente el sobrepeso y la acantosis nigricans, el hirsutismo, los trastornos menstruales sugestivos de poliquistosis ovárica o el hiperandrogenismo entre otros que incrementan el índice de sospecha de la resistencia a la insulina.

El presente estudio fue planteado con la doble finalidad, por una parte de validar como métodos diagnósticos al Modelo de evaluación de la homeostasis, al Índice glucosa-insulina y al Índice de sensibilidad de insulina cuantitativa evaluar la factibilidad de ser aplicada a grandes poblaciones con bajo costo, y segundo obtener una muestra estadísticamente significativa para medir la incidencia de resistencia a la insulina e hipertensión arterial en población abierta catalogada como libre de enfermedad (para las incluidas en el presente estudio).

Bajo estos preceptos encontramos que ninguna de las pruebas es estadísticamente significativa mejor que las otras, inferimos que el Modelo de evaluación de la homeostasis tiene mayor sensibilidad y especificidad al ser comparada con el Índice de sensibilidad de insulina cuantitativa, mientras que el Modelo de evaluación de la homeostasis, Índice Glucosa-insulina y la curva de tolerancia a la carga de glucosa oral presentaron el mismo número de resultados negativos 69/70 (98.6%), mientras que la aplicación del QUICKI nos dio 14/70 resultados positivos y 56/70 negativos lo que traduce menor sensibilidad y menor especificidad de la prueba, sin embargo en este estudio ninguno de los métodos se comparó con el clamp euglucémico considerado estándar de oro para el diagnóstico de resistencia a la insulina.

Sin embargo, desde el punto de vista de aplicación de las pruebas, durante la realización del presente estudio, encontramos que la realización de una curva de tolerancia a la glucosa implica invertir aproximadamente 3 horas por cada paciente (sin contar el tiempo de espera antes de iniciar la prueba), incluye que el paciente tiene que ser puncionado en un mínimo de 4 ocasiones (esto sin considerar las variantes anatómicas y habilidades técnicas), hay que procesar el mismo número de muestras y el control de calidad esta en relación al tiempo exacto de la toma de la muestra, esto último implica en ocasiones inconvenientes dado la carga de trabajo de los laboratorios clínicos ya que los técnicos atienden a varios pacientes simultáneamente o en forma secuencial. Estos aspectos se minimizan con las otras pruebas consideradas en el presente estudio que para la realización de las mismas se requieren cálculos matemáticos en base a los valores de glucosa preprandial e insulina sérica, ya que únicamente se requiere de una muestra hemática que traduce una sola punción (la mayoría de las veces) el tiempo de toma no es mayor a 5 minutos y el calculo puede ser realizado en el laboratorio o el mismo medico que lo solicite siempre y cuando tenga entrenamiento en el calculo e interpretación de las mismas; lo que en general reduce costos.

Encontramos también que el utilizar la medición de Péptido C para determinar un estado de hiperglucemia, aparte de ser el control de calidad utilizado en este estudio para la validación de las pruebas es por si solo un medio diagnostico con alta sensibilidad y especificidad para resistencia a la insulina y como indicador de funcionalidad pancreática así como para evaluar indirectamente la reserva pancreática e inferir si existen o no alteraciones en la producción de insulina o si la insulina que se encuentra en el plasma es biológicamente activa. Asociado a la realización de HOMA y G/I actúa como factor predictivo positivo a resistencia a la insulina.

Nuestra sugerencia es que el HOMA y el G/I pueden ser aplicados para el diagnostico de resistencia a la insulina en grandes poblaciones con fines epidemiológicos dada su alta sensibilidad y especificidad aunado a su bajo costo; por otra parte en la práctica médica diaria aunados a medición de Péptido C ofrecen al clínico un mayor rango de seguridad para ofrecer tratamientos adecuados a los pacientes en caso de que la prueba resulte positiva y tener la certeza que existe un porcentaje mínimo (<1.4%) de que se omita el diagnostico. Hay que recalcar que estas pruebas no substituyen en lo absoluto a la buena praxis y no dejan de lado a la adecuada anamnesis y a la correcta exploración clínica.

VIII.- CONCLUSIONES

- La incidencia de resistencia a la insulina en el presente estudio fue del 4.3% en población económicamente activa.
- La incidencia de obesidad en la población estudiada fue del 70%
- Se identificó que un 17.1% del grupo cursa con hipertensión arterial leve
- No existe diferencia estadísticamente significativa en la interpretación de la Curva de tolerancia a la glucosa comparándola con los resultados de HOMA e Índice glucosa-insulina.
- Únicamente el 40% (n= 28) los voluntarios había hecho como parte de rutina en consulta médica por otras causas pruebas de escrutinio en búsqueda de Diabetes e hipertensión.
- La medición de Péptido C es por si solo una prueba diagnóstica de enfermedad.
- La asociación de elevación de Péptido C con un HOMA, G/I o curva de tolerancia a la glucosa con resultados negativos es un factor predictivo positivo a resistencia a la insulina.
- Estadísticamente tienen igual sensibilidad el Modelo de la homeostasis comparándolo con el Índice de sensibilidad de insulina cuantitativa y el Índice glucosa/insulina.
- Estadísticamente tiene mayor especificidad HOMA e Índice Glucosa Insulina comparándolo con el Índice de sensibilidad de insulina cuantitativa $p= 0.203$.
- La realización del HOMA como prueba de escrutinio en población abierta con fines epidemiológicos y diagnósticos es factible dado su bajo costo y su accesibilidad técnica.
- El aplicar de manera rutinaria estas pruebas en población general sana ofrecen la posibilidad de ofrecer un tratamiento oportuno y disminuir la incidencia de complicaciones tardías y secuelas, al tiempo de ofrecer un panorama epidemiológico real.
- La aplicación de estas pruebas, como la generalidad de las pruebas diagnósticas estas pruebas no substituyen en lo absoluto a la buena praxis y no dejan de lado a la adecuada anamnesis y a la correcta exploración clínica.

IX.-REFERENCIAS

1. Sistema Estadístico de Defunciones. México SSA (SEED 1999).
2. Obesity: Health Implications of obesity: National Institutes of Health Consensus Development. *Ann. Intern. Med.* 1985;103:981-1077
3. Aguilar-Salinas CA, Fco. J. Gómez Pérez, J.A. Rull. Limitaciones de los criterios de diagnóstico de la diabetes tipo 2 y la intolerancia a la glucosa. *Rev. Invest. Clínica* 2000; 52:177-184
4. La diabetes: un problema de salud pública en México. - Foro Silanes 4,9; 20-23,2000
5. Kopelman, Peter G. Obesity as a medical problem. *Nature* Vol 404(6778) 6 april 2000 pp635-643
6. Neel, J.V.: Diabetes Mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress". *Am J. Hum Genet.* 1962; 14: 353-62
7. Permutt MA, Hattersley AT. Searching for type 2 diabetes genes in the post-genome era. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2000 11: 383-393.
8. Horikawa Y, Oda N, Co, NI, et al: Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics* 2000 26; 16: 3-175
9. Gordon-NF, Scott-CB, Levine-BD: Comparison of single versus multiple life style interventions: are the antihypertensive effects of exercise training and diet induced weight loss additive? *Am. J. Cardiol.* 1997 Mar 15; 79(6): 763-7
10. World hypertension league. Physical exercise in the management of hypertension: a consensus statement by the World Hypertension League. *J. Hypertens* 1991; 9:283-287.
11. Toumilehto, J, Marti B, Salonen JT, Virtala E, Lati T, Puska: Pleasure time physical activity: is inversely related to risk factors for coronary heart disease in middle-aged finnish men. *Eur Heart J.* 1987; 8:1047-1055
12. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. 1999 SSA. México
13. National Institutes of Health consensus Development Panel on the Health Implications of obesity: National Institutes of Health consensus Development. *Ann Intern Med* 1985; 103: 981-1077
14. Metformina y Síndrome Metabólico, Manual de uso. Secretaría de Salud. México 2002
15. Steppan, Calire M.; Bailey, Shannon T.; et al: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* Vol 409 (6818) January 18 2001 307-312
16. Jiri Hrebíček, Vladimír Janout, Jana Maliněicová, Dagmar Horaková, Luděk Cizek: Detection of insulin sensitivity check index QUIKI for epidemiological assessment and prevention: MD consult- Journal Article copyright 2002 by the endocrine Society.
17. Acosta A. G. Hernández M et al. Concentración de insulina, péptido C, hemoglobina glicosilada y glucosa en ayunas de pacientes diabéticos Adultos. 12° Congreso Nacional de la Federación Mexicana de Diabetes AC. Marzo de 1999.
18. Acosta A. G. Hernández M et al. Aspectos Autoinmunitarios en la Diabetes Mellitus. *Revista del Hospital Juárez de México.* 1999; 66: N3 75-84.
19. Acosta A. G. Hernández M et al. Índice Glucosa/insulina e insulina plasmática en ayunas en un grupo de pacientes con Diabetes tipo 2. Congreso de Medicina Interna Nov. 2001
20. Acosta A. G. Espitia H. et al. Detección simplificada de la resistencia insular a la insulina en pacientes diabéticos tipo 2. Congreso de Medicina Interna Nov 2002.
21. Duncan MH, Singh B.M, WisePH, et al. A simple measure of insulin resistance. *Lancet* 1995; 346: 120-121
22. Katz A, Nambi SS, Mather K. et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing Insulin sensitivity In humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 2002-2410.
23. Harris,MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 1989; 12:464
24. Blanchard, JF, Ludwin, S, Wajda, A, et al. Incidente and prevalence of diabetes in Manitoba, 1996-1991. *Diabetes Care* 1996;19:807
25. Beck-Nielsen, H, Groop, LC, MEtabolic and genetic characterization of prediabetic status. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin Invest* 1994;94:1714
26. Kahn, CR. Banting Lectura: Insulin action, diabetogenes and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994;43:1066
27. De Fronzo, RA, Ferrannini, E. Insulin resistance. A Multifactorial síndrome responsible for type 2 DM, obesity, hipertensión, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care* 1991;14:173

28. McCulloch, Dk, Kahn, SE, Schwartz, MW, et al. Effect of nicotinic acid-induced insulina resistance on pancreatic B cell function in normal and streptozocin- treated baboons, *J Clin Invest* 1991; 87:1395
29. Lauro, D, Kido Y, Castlr. AL, et al- Impaired glucosa tolerante in mice with a targeted impairment of insulin action in muscle and adipose tissue. *Nat Genet* 1998; 20:294
30. Moller DE, Flier, JS. Insulin resistance – mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991;325:938
31. Chen, K-W, Boyko, EJ, Bergstrom, Rw. Et al. Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of type 2 DM. *Diabetes Care* 1995; 18:747
32. Haffner, SM, Miettinen, H, Gaskill, SP. Et al. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of type 2 DM in Mexican-Americans. *Diabetes* 1995; 44:1386
33. Weywe,C, Bogardus, C, Mott, DM, Pratley RE. The natural history if insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104:787
34. Sigal, RJ, El-Hashimy, M, Martin, BC. Et al. Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weith gain: A prospective study. *Diabetes* 1997; 46:1025
35. Odeleye,OE, de Courten, M, Pettitt, DJ, Ravussin, E. Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased weigth gain and obesity in Plma indian children. *Diabetes* 1997; 46:1341
36. Moran, A, Zhang, HJ, Olson, LK, et al. Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defectve insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *J Clin Invest* 1997; 99:534
37. Rothman, DL, Magnusson, I, Cline, G. Et al. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation Is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:983
38. Kahn, SE, Halban, PA. Release of incompletely processed proinsulin is the cause pf the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:1725
39. Roder, ME, Dines, B, Harting, SG. Et al. Intac proinsulin and beta-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:609
40. Westermark, P, Johnson, KH, O'Brien, TD, Betsholtz, C. Islet amyloid polypeptide a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia* 1992;135:297
41. Makimattila, S, Fineman, MS, Yki-Jarvinen, H. Deficiency of total and nonglycosylated amylin in plasma characterizes subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2822
42. Wilding, JP, Khandan-Nia, N, Bennet, VW. Et al. Lack of acute effect of amylin (islet associated polypeptide) on iinsuline sensitivity during hyperinsulinnaemic euglycaemic clamp in humans. *Dlabetologia* 1994; 37:166
43. Bennet, WM, Beis, CS, Ghatei, MA, et al. Amylin tonally regulates arginine-stimulated insulin secretion in rats. *Diabetologia* 1994;37:436
44. Bell, GI, Froguel, P, Nishi, S, et al. Mutations of the human glucokinase gene and diabetes mellitus. *Trend Endocrinol Metab* 1993;4:86
45. Bennett, PH, Epidemiology of diabetes mellitus, in: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus, Rifkin, H, Porte, D, Jr (Eds), Elsevier, New york 1990. p.363
46. Carter, JS, Pugh, JA, Monterrosa, A. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Ann Intern Med* 1996:125:221
47. Klein BEK, Klein R, Moss SE, et al. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care* 1996;19:827
48. Barnett, AH, Eff, C, Leslie, RD, Pyke, DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs, *Dlabetologia* 1981;20:117
49. Eriksson, J, Franssila-Kallunki, A, Ekstrand, A, et al. Early metabolic defects in pearsons at increases risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:337
50. Yamagata, K, Oda, N, Daisaki, PJ. Et al. Mutations in the hepatic nuclear factor-4-alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 3). *Nature* 1996;384:455.
51. Yamagata, K, Furuta, h, Oda, N. Et al. Mutations in the hepatic nuclear factor-1-alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 1). *Nature* 1996:384:485
52. Ji,L, Malecki, M, Warram JH, et al. New susceptibility locus for NIDDM is localized to human cromosome 20q. *Diabetes* 1997;46:876.
53. Mahtani, Mm, Widen, E, Letho, M, et al. Mapping of a gene for type 2 diabetes associated with an insulin secretion defect by genome scan in Finnish families. *Nat Genet* 1996:14:90
54. Horikawa, Y, Oda, N, Cox, NJ. Et, al. Genetic cariation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus (in process citation). *Nat Genet* 2000;26:163.
55. Froguel, P, Zouali, H, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase: Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:697

56. Chiu, KC, Province, MA, Permutt, MA. Glucokinase gene is genetic marker for type 2 DM in Americans Blacks. *Diabetes* 1992;41:843
57. Cook, JT, Hattersley, AT, Christopher, P, et al. Linkage analysis of glucokinase gene with type 2 DM in Caucasian pedigrees. *Diabetes* 1992;41:1496
58. Macfarlane, VW, Frayling, TM, Ellard, S, et al. Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1999;104:R33
59. Hani, EH, Stoffers, DA, Chevre, JC, et al. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:R41
60. Kadowaki, T, Kadowaki, H, Mori, Y, et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1994; 330:962
61. Stoffers, DA, Ferrer, J, Clarke, WI, Habener, JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY 4) linked to IPF1 (letter). *Nat Genet* 1997;17:138
62. Macfarlane, WM, Frayling, TM, Ellard, S, et al. Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1999;104:R33
63. Hani, EH, Stoffers, DA, Chevre, JC, et al. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:R41
64. Kido, Y, Burks, DJ, Withers, D, et al. Tissue-specific insulin resistance in mice with mutations in the insulin receptor, IRS-1, and IRS-2. *J Clin Invest* 2000;105:199
65. Seidln, MF, Mott, D, Bhat, D, et al. Glycogen synthase: A putative locus for diet-induced hyperglycemia. *J Clin Invest* 1994;94:269
66. Groop, LC, Kankuri, M, Schalin-Jantti, C, et al. Association between polymorphism of the glycogen synthase gene and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J. Med*, 1993;328:10
67. Bjorbaek, c, Echwald, WM, Hubricht, P, et al. Genetic variants in promoters and coding regions of the muscle glycogen synthase and the insulin-responsive GLUT4 genes in type 2 DM. *Diabetes* 1994;43:976
68. Cline, GW, Petersen, KF, Krssak, M, et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 1999;341:240
69. Withers, DJ, Gutierrez, JS, Towery, H, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 1998;391:900
70. Walston, J, Silver, K, Bogardus, C, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med* 1995;333:343
71. Widen, E, Lehto, M, Kanninen, T, et al. Association of a polymorphism in the β 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in finns. *N Engl J Med* 1995;333:348
72. Deeb, SS, Fajas, L, Nemoto, M et al. A pro12Ala substitution in PPAR gamma 2 is associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998, 20,284
73. Hanis, CL, Boerwinkle, E, Chakraborty, R, et al. A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nat Genet* 1996;13:161
74. Hani, EH, Hager, J, Phillippi, A, et al. Mapping NIDDM susceptibility loci in French families: studies with markers in the region of NIDDM1 on chromosome 2q. *Diabetes* 1997;46:1225
75. Baier, LJ, Permana, PA, Yang, X, et al. A Calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106:R69
76. Tarachi, Y, Iwamoto, K, Tamemoto, H, et al. Development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the double knockout mice with disruption of insulin receptor substrate-1 and beta cell glucokinase genes. *J. Clin Invest* 1997;99:861
77. Bruning, JC, Winay, J, Bonner-Weir, S, et al. Development of a novel polygenic model of type 2 DM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles. *Cell* 1997;88:561
78. Ruiz, J, Blanche, H, Cohen, N, et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:3662
79. Dudley, CR, Keaveney, B, Stratton, IM et al. U.K Prospective diabetes Study XV: Relationship of renin-angiotensin gene polymorphism with microalbuminemia in type 2 DM. *Kidney Int* 1995;48:1907
80. Yoshida, H, Kuriyama, S, Atsumi, Y et al. Angiotensin 1 converting enzyme gene polymorphism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1996;50:657
81. Collins, Vr, Dowse, GK, Toelupe, PM, et al. Increasing prevalence of type 2 DM in the Pacific island population of Western Samoa over a 13-year period. *Diabetes Care* 1994;17:288

82. Friedman, JE, Dohm, GL, Leggett-Frazier, N, et al. Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT 4, *J Clin Invest* 1992;89:701
83. Henry, RR, Schaeffer, L, Olefsky, JM. Glucose effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in non-insulin-dependent diabetes mellitus, *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:917
84. Paolisso, G, Tataranni, PA, Foley, JE et al. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of type 2 DM, *Diabetologia* 1995 ;38 :1213
85. Boden, G, Chen, X, Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1995;96:1261
86. Hotamisligil, GS, Shargill, NS, Spiegelman, Bm. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87
87. Uysal, Kt, Wiesbrock, SM, Marino, MW, Hotamisligil, GS, Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997;389:610
88. Hofman, C, Lorenz, K, Braithwaite, SS, et al. Altered gene expression with tumor necrosis factor- α and its receptors during and dietary modification of insulin resistance. *Endocrinology* 1994; 134:264
89. Hotamisligil, GS, Johnson, RS, Distel, RJ, et al. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science* 1996;274:1377
90. Zinman, B, Hanley, AJ, Harris, SB, et al. Circulating tumor necrosis factor- α concentrations in a Native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus, *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:272
91. Chen, H, Charlat, O, Tartaglia, LA, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: Identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996;84:491
92. Phillips, DI, Barker, DJ, Hales, CN, et al. Thinness at birth and insulin resistance in adult life, *Diabetologia* 1994;37:150
93. Phillips, DI, Hirst, S, Clark, PM et al. Fetal growth and insulin secretion in adult life. *Diabetologia* 1994;37:592
94. Valdez, R, Athens, MA, Thompson, GH, et al. Birthweight and adult health outcomes in a diabetic population in the USA. *Diabetologia* 1994;37:624
95. Rich-Edwards, JW, Colditz, GA, Stampfer, MJ, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999;130:278
96. Phillips, DI, Twin studies in medical research: Can they tell us whether diseases are genetically determined? *Lancet* 1993;341:1008
97. The expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197
98. Martha Rodriguez Moran, Fernando Guerrero Romero. El Índice glucosa/insulina en ayuno y los niveles de insulina 2-h postcarga de glucosa, son predictores del desarrollo de diabetes tipo 2. *Gaceta Médica de México* 2000; 136: 3: 201-206

II.- APENDICE

a) Hoja de Consentimiento informado



México D. F. a _____ de _____ del _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____, reconozco que el DR. Cecilia Espitia y/O Dra. Dolores Montiel me ha proporcionado información amplia y precisa de mi padecimiento y he comprendido cual es mi enfermedad y la necesidad de realizarme diversos procedimientos médicos y/o quirúrgicos dentro de las instalaciones del Hospital, para confirmar o tratar mi enfermedad.

Se me informa de los riesgos y complicaciones que puedo tener al practicarme los distintos procedimientos médicos y/o quirúrgicos.

OBSERVACIONES: La realización de encuesta y toma de muestras hemáticas, para la realización de estudio de investigación, gratuito. Esto es de forma voluntaria y autorizo la utilización de los resultados con fines de estudio.

Tengo plena conciencia de los riesgos y complicaciones que se pueden presentar durante todo el proceso de mi atención, los cuales acepto por mi libre voluntad sin haber sido sujeto de ningún tipo de presión.

SERVICIO: URGENCIAS No EXPEDIENTE _____ CAMA: _____

DIAGNÓSTICO: Paciente clínicamente sano, voluntario en estudio epidemiológico. Protocolo HJM-715/C2.04.11

PROCEDIMIENTO: Toma de muestra de sangre y aplicación de encuesta con exploración física.

SI ACEPTO

NO ACEPTO

Nombre y Firma (o Huella)

Nombre y Firma (o Huella)

TESTIGO
Nombre y Firma

TESTIGO
Nombre y Firma

CCMEDIANE

b) Hoja de captura de datos

Fecha: _____

Folio: _____

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
Hoja de Captura de datos del Protocolo HJM-715/02.04.11

Determinación de resistencia a la insulina en población mexicana, con la validación de nuevos métodos diagnósticos

Nombre: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____
Fecha de nacimiento: _____ Sexo: F () M ()
Escolaridad: _____ Ocupación: _____

Peso real: _____ Talla: _____ IMC: _____
U/A: _____ PAM: _____ F: _____ E: _____ Temp: _____

Es la primera vez que se realiza examen de detección de DM y HAS ? Si () No ()
Cuándo? _____ Por que?: _____

Antecedentes Heredofamiliares

Diabetes : (Si) (No) quien ? _____
Hipertensión : (Si) (No) quien ? _____
Obesidad: (Si) (No) quien ? _____

Antecedentes Personales

Diabetes: (Si) (No) Hipertensión: (Si) (No) Obesidad: (Si) (No)
Embarazo: (Si) (No) Tabaquismo: (Si) (No) ¿Cuántos y cuando? _____ Alcoholismo: (Si) (No)
Padece de alguna enfermedad? (Si) (No) Cual? _____
Toma medicamentos regularmente? (Si) (No) Cuales? _____
Tomo algún medicamento en la última semana? (Si) (No) Cual? _____

Signos y síntomas: (en los últimos 6 meses)

Poliuria: (Si) (No) Polidipsia: (Si) (No) Polifagia: (Si) (No)
Pérdida de peso: (Si) (No) Dieta? (Si) (No) Cefalea: (Si) (No)
Insomnio: (Si) (No) Fosfenos: (Si) (No) Vértigo: (Si) (No)

Horas de ayuno: menos de 6: _____ de 6 a 8: _____ más de 12: _____

Resultados:

Glucosa sérica basal: _____ 30 min.: _____ 60 min.: _____ 120 min.: _____
Insulina sérica: (Si) (No) Resultado: _____
Determinación de Péptido C: (Si) (No) Resultado: _____
HOMA _____
QUICKI: _____ Índice Glucosa/insulina: _____