



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

---

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS ESPECIALES PARA  
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

EL MANEJO INTEGRAL DE LA INSULINORESISTENCIA EN LA CLINICA DE  
REPRODUCCION HUMANA DEL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

No DE REGISTRO: 260.2009

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD  
DE: GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA BLANCA DELIA GRANADOS SANTANA

2009





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

EL MANEJO INTEGRAL DE LA INSULINORESISTENCIA EN LA CLINICA DE  
REPRODUCCION HUMANA DEL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

Autor. Dra. Blanca Delia Granados Santana

Asesor de tesis: Dr. Gaudencio Islas Cruz

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

I.S.S.S.T.E

---

Dr. Ricardo Juárez Ocaña

Coordinador de capacitación, Desarrollo, Enseñanza e Investigación.

---

Dr. Francisco Javier Alvarado Gay

Coordinador del Servicio de Ginecología y Obstetricia.

---

Dr. Gaudencio islas Cruz

Médico Adscrito del Servicio de Ginecología y Obstetricia

Asesor de Tesis

---

Dr. Francisco Javier Alvarado Gay

Profesor titular del curso de la especialidad

Asesor de tesis

---

Dr. José Vicente Rosas Barrientos

Jefe de departamento de Investigación

## **AGRADECIMIENTOS.**

- A mi madre por todo el apoyo brindado a lo largo de mi vida y durante mi carrera y por tener siempre las palabras precisas para seguir adelante en los momentos difíciles, y por haberme ayudado a forjar el carácter necesario para mi profesión.
- A toda mi familia por el apoyo otorgado y por hacer fácil el camino en mi vida.
- A todos mis maestros, pues de ellos he aprendido cada movimiento en mi adecuado adiestramiento clínico y quirúrgico, porque ellos han sido uno de los pilares más importantes en mi formación, por su gran sabiduría y su entusiasmo por compartir sus conocimientos y palabras alentadoras
- A mi jefe el Dr. Alvarado Gay porque me enseñó su énfasis continúa por forjar una tenacidad y despertar un interés de saber el por qué de las cosas más allá de un libro.
- Al Dr. Rosas por su apoyo incondicional en la realización de esta tesis, y por que sin él no sería posible el término de esta.
- A la Dra. Blanca García Chacon por creer en mí y darme palabras de aliento cuando lo he necesitado.
- A mis compañeros residentes por permitir la convivencia y el crecimiento mutuo.
- A mi novio simplemente por existir...

## INDICE

Resumen	i
Summary	ii
Introducción	1
Problema	29
Justificación	30
Hipótesis	31
Objetivos	31
Material y métodos	32
Resultados	33
Discusión	37
conclusiones	39

## RESUMEN

**Introducción:** La resistencia a la insulina (RI) se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana

**Objetivos:** Reportar en las pacientes con infertilidad de la clínica de reproducción humana la frecuencia de insulinoresistencia que lograron embarazarse

**Material y métodos:** estudio longitudinal prospectivo, comparativo, en el Hospital Regional 1° de Octubre, I.S.S.S.T.E, se conformaron dos grupos uno de las pacientes que padecían o no insulinoresistencia de acuerdo a HOMA y el índice de QUIKI. Se midieron el número de embarazos presentados, la influencia o no de tratamientos otorgados. Análisis estadístico ji cuadrada, riesgos.

**Resultados:** de 283 casos revisados solo 88 presentaron insulinoresistencia y lograron embarazarse 33 (37.5%) todas recibieron metformina, (NS) Pacientes que lograron embarazarse y llevaron la dieta se embarazaron 32 de 81 ( $p < 0.05$ ) y a su vez al comparar las que realizaron ejercicio solo fue de 28 de 74 (37.8%). Al considerar la dieta y el ejercicio solamente se embarazaron 32 (39.5%) y 28 (37.8%) respectivamente, lo cual no fue estadísticamente diferente

**Conclusión:** La presencia de resistencia a la insulina ligeramente superior a lo reportado en la literatura. El tratamiento con metformina no explica estadísticamente la tasa de embarazos La dieta es el factor que más significancia presento. Se requiere de un estudio posterior que analice el momento de intervención así como el peso del manejo en medidas repetidas de valores bioquímicos, peso.

**Palabras clave:** Embarazo, Insulinoresistencia, HOMA.

## SUMMARY

**Introduction:** Insulin resistance (IR) is defined as the reduced ability of insulin to exert its biological actions in tissues diatáticos

**Objectives:** To report on patients with infertility clinic reproduction frequency insulin who achieved pregnancy

**Material and methods:** Prospective longitudinal study, comparison, at the Hospital Regional 1 ° de Octubre, ISSSTE, two groups were formed one of the patients suffering or not according to insulin and HOMA index QUIKI. Measured the number of pregnancy, influence or not given treatment. Statistical analysis Chi-square risks.

**Results:** Of 283 cases reviewed only 88 had achieved pregnancy and insulin 33 (37.5%) all received metformin (NS) patients who achieved a pregnancy diet and took 32 of 81 were pregnant ( $p < 0.05$ ) and also to compare the We exercise alone was 28 of 74 (37.8%). When considering diet and exercise alone are pregnant 32 (39.5%) and 28 (37.8%) respectively, which was not statistically different

**Conclusion:** The presence of insulin resistance slightly higher than those reported in the literature. Treatment with metformin did not explain statistically the rate of pregnancy diet is the most significant factor here. Requires further study to analyze the time of intervention and weight management in repeated measurements of biochemical values, weight.

**Keywords:** Pregnancy, Insulin, HOMA.



## INTRODUCCIÓN

### 1. 1 CONCEPTO DE RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina (RI) se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana, como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo. La RI crónica o mantenida es el rasgo común de enfermedades metabólicas y no metabólicas, como la diabetes mellitus (DM) tipo 2, la obesidad, la hipertensión arterial (HTA), las dislipemias o la enfermedad cardiovascular. Ocasionalmente, la RI puede ser un mecanismo de adaptación fisiológico como sucede durante la pubertad. La RI puede aparecer en el síndrome metabólico (SM), pero no deben confundirse los términos, ni es correcto utilizar RI como sinónimo de SM.

### 1.2 HISTORIA DEL CONCEPTO DE SÍNDROME METABÓLICO Y SU DEFINICIÓN ACTUAL

El SM se caracteriza por la presencia simultánea o secuencial de algunas de las siguientes alteraciones: la RI, hiperinsulinemia compensadora, intolerancia hidrogenada o DM tipo 2, dislipemia aterogénica (aumento de triglicéridos (TG), VLDL, disminución del colesterol HDL (cHDL), aumento de partículas de colesterol LDL “pequeñas y densas”, obesidad central, HTA, hiperuricemia, alteraciones hemorreológicas y de la fibrinólisis con aumento de las concentraciones plasmáticas del inhibidor del factor de activación del plasminógeno (PAI-1) con un estado pretrombótico, disfunción endotelial y presencia de niveles circulantes elevados de marcadores de la inflamación como la proteína C reactiva (PCR). Todas estas alteraciones que aparecen en el SM aceleran el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Actualmente, no se dispone de una definición universalmente aceptada para el SM, y ha recibido sinónimos como: síndrome plurimetabólico, dismetabólico, de Reaven o síndrome X, o cuarteto mortífero. Las primeras descripciones de la asociación existente entre diversas situaciones clínicas como la DM, la HTA y la dislipemia datan de los años 20 del siglo pasado. Sin embargo, fue Reaven quien sugirió en su conferencia de Banting, en 1988, que estos factores tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome que denominó “X”, en el que la RI constituía el mecanismo fisiopatológico básico. Propuso cinco consecuencias de ésta, todas ellas

relacionadas con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Los componentes del Síndrome X original propuesto por Reaven en 1988 fueron los siguientes:

- Resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina.
- Intolerancia a la glucosa.
- Hiperinsulinemia.
- Aumento de TG y de las VLDL.
- Disminución del colesterol HDL.
- HTA.

En 1999, un grupo consultor de la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO) propuso que se denominara SM y sugirió una definición de Trabajo que sería su primera definición unificada. Los criterios de la OMS son Los siguientes: Se considera que existe un SM si se dan estos criterios:

Intolerancia a la glucosa o DM tipo 2 (tabla 1) o RI junto a dos o más de las siguientes alteraciones:

- HTA > 140/90 mm Hg.
- Dislipemia: hipertrigliceridemia > 150 mg/dl ó descenso de Chdl (hombres: 35 mg/dl; mujeres: 39 mg/dl)
- Obesidad central o visceral (cociente cintura-cadera > 0,90 cm para hombres y > 0,85 cm para mujeres) y/o IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>.
- Micro albuminuria (excreción urinaria de albúmina > 20 µg/min o cociente albúmina/creatinina > 30 mg/g)
- HTA > 140/90 mm Hg ó estar recibiendo tratamiento para la Hipertensión.
- Dislipemia (TG > 180 mg/dl ó cHDL < 40 mg/dl).
- Obesidad central (cociente cintura-cadera en hombres > 0,94 cm y en mujeres >
- Micro albuminuria (excreción urinaria de albúmina > 20 µg/min o cociente albúmina/creatinina > 30 mg/g)

**Tabla 1. Concentración de glucosa (mg/dl)**

	<b>Sangre venosa</b>	<b>Sangre capilar</b>	<b>Plasma venoso</b>
<b>DM</b>			
Ayunas	≥ 110	≥ 110	≥ 126
A las 2 h. Tras sobrecarga de glucosa o ambas	≥ 180	≥ 200	≥ 200
<b>Intolerancia a la glucosa</b>			
Ayunas	< 110	< 110	< 126
A las 2 h. tras sobrecarga de glucosa	≥ 120 y < 180	≥ 140 y < 200	≥ 140 y < 200
<b>Alteraciones de la glucemia en ayunas</b>			
Ayunas	≥ 100 y < 110	≥ 100 y < 110	≥ 110 y < 126
A las 2 h. tras sobrecarga de glucosa (si se analiza)	< 120	< 140	< 140

Posteriormente, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR, 2002) desarrolló su propuesta para definir el SM5. Los criterios Del grupo EGIR son los siguientes: Presencia de RI o hiperinsulinemia en ayunas superior al percentil 75 y dos o más de las siguientes alteraciones:

- Hiperglucemia (glucemia en ayunas > 110 mg/dl, pero no en el rango Diabético).
- HTA > 140/90 mm Hg ó estar recibiendo tratamiento para la Hipertensión.
- Dislipemia (TG > 180 mg/dl ó cHDL < 40 mg/dl).
- Obesidad central (cociente cintura-cadera en hombres > 0,94 cm y en Mujeres > 0,80 cm ó IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>).

En tercer lugar, existe otra definición del SM publicada por The Third Report National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) en 2001, que se diferencia de las anteriores en que no contempla el binomio RI / hiperinsulinemia. Se considera que existe un SM si se dan tres o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal: Diámetro de la cintura > 102 cm en hombres y >88 cm en mujeres.

- Hipertrigliceridemia > 150 mg/dl.
- cHDL < 40 mg/dl en hombres ó < 50 mg/dl en mujeres.
- Presión arterial > 130/85 mm Hg.
- Glucemia basal > 110 mg/dl.

Esta definición remarca un hecho esencial: la posición central de la obesidad visceral (depósito de grasa intraabdominal o visceral) en la patogenia del SM. Teniendo en cuenta la difícil aplicación de las diferentes pruebas desarrolladas para medir la RI, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) han recomendado la utilización de la identificación clínica del SM desarrollada por el Instituto Nacional de Salud (ATP III) porque resulta fácil de aplicar en la práctica médica diaria. Recientemente, la Federación Internacional de Diabetes<sup>9</sup> (IDF, según sus siglas en inglés: International Diabetes Federation) en el mes de abril de 2005 ha presentado una definición nueva de SM, que modifica el criterio de obesidad central, adaptando la circunferencia de la cintura en centímetros según el grupo étnico, y disminuye el valor de la glucemia plasmática en ayunas en igual o mayor a 100 mg/dl. Por tanto, para diagnosticar a una persona de SM tiene que tener:

- Obesidad central (definida como una circunferencia de cintura igual o mayor a 94 cm para los hombres europeos e igual o mayor a 80 cm para las mujeres europeas, con valores específicos para otros grupos étnicos (véase tabla 2), y además, dos o más de los siguientes cuatro factores:

- Hipertrigliceridemia: > 150 mg/dl (1,7 mmol/l), o tratamiento específico para este tipo de dislipemia.
- Disminución de cHDL < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) en hombres ó < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) en mujeres, o tratamiento específico para este tipo de dislipemia.
- Hipertensión arterial: Presión arterial sistólica > 130 mm Hg ó presión arterial diastólica > 85 mm Hg, o tratamiento de hipertensión arterial diagnosticada previamente.
- Glucemia plasmática en ayunas > 100 mg/dl (5,6 mmol/l), o diagnóstico Previo de diabetes mellitus tipo 2. Si los valores de glucemia están por encima de 5,6 mmol ó de 100 mg/dl, está sólidamente recomendada la realización de la prueba de sobrecarga oral con glucosa, aunque no es necesaria para definir la presencia del SM.

<b>Tabla 2. Valores étnicos específicos de la circunferencia de cintura</b>	
<b>PAÍS/ GRUPO ÉTNICO</b>	<b>CIRCUNFERENCIA DE CINTURA*</b>
<b>Europeos</b>	
En Estados Unidos, los valores de ATP III (102 cm en hombres; 88 cm en mujeres) probablemente continuarán utilizándose para propósitos clínicos	Hombre $\geq 94$ cm Mujer $\geq 80$ cm
<b>Asiáticos del Sur</b>	
Población china, malaya e hindú	Hombre $\geq 90$ cm Mujer $\geq 80$ cm
<b>Chinos</b>	
	Hombre $\geq 90$ cm Mujer $\geq 80$ cm
<b>Japoneses</b>	
	Hombre $\geq 85$ cm Mujer $\geq 90$ cm
<b>Población de América del Sur y Central</b>	Utilizar recomendaciones de Asia del Sur hasta más datos específicos disponibles
<b>Africanos sub-saharianos</b>	Utilizar recomendaciones de Europeos hasta más datos específicos disponibles
<b>Población del Mediterráneo Oriental y del Oriente Medio (Arabia)</b>	Utilizar recomendaciones de Europeos hasta más datos específicos disponibles

\* En futuros estudios epidemiológicos de poblaciones de origen europeo, la prevalencia debería darse utilizando ambos puntos de corte, europeos y norteamericanos para permitir mejores comparaciones

El SM no se trata de una simple enfermedad, sino de un grupo de problemas de salud asociados a la combinación de factores genéticos y factores relacionados con el estilo de vida, especialmente la sobrealimentación y la ausencia de actividad física. De esta manera, el exceso de grasa corporal (especialmente la abdominal) y la inactividad física favorecen el desarrollo de RI, pero algunos individuos están genéticamente predispuestos a padecerlo<sup>10</sup>. Por tanto, el aumento de peso en la población así como un estilo de vida sedentario, podría haber influido en el incremento de la incidencia del SM.

### 1.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO

La prevalencia del SM y de la RI en la población varía ampliamente en función de la definición empleada, del grupo étnico de la población estudiada, del sexo y de la distribución de su edad. La inexistencia de una definición universal dificulta la estimación precisa de su prevalencia. Un estudio descriptivo realizado por Ford y

col. analizó los datos de 8814 hombres y mujeres de 20 años o más del Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994), muestra representativa de la población no institucionalizada de Estados Unidos, estimando la prevalencia del SM en los Estados Unidos adoptando la definición del ATP III report. Globalmente, la prevalencia no ajustada y la prevalencia ajustada por edad del SM fueron de 21,8% y 23,7% respectivamente, y la prevalencia difirió poco entre hombres (24,0%) y mujeres (23,4%). En Europa, la prevalencia global del SM obtenida aplicando los criterios de la OMS, pero excluyendo diabéticos fue del 17,0%, 23% en hombres y del 12% en mujeres, oscilando entre el 7% y 36% para hombres según la edad y entre el 5% y 22% en mujeres entre 40 y 55 años. Aplicando la definición *EGIR* también en individuos no diabéticos, se obtiene una menor prevalencia global del SM en Europa: 13,0%, 16% en hombres y 9,7% en mujeres. Esta última prevalencia es similar a la obtenida en población francesa aplicando los criterios ATP III (17% en hombres y 10% en mujeres). En España, el estudio VIVA (Variability of the Insulin with Visceral Adiposity) también ha descrito una mayor prevalencia global del SM cuando se aplican los criterios de la OMS (19,3% vs 15,5%- *EGIR*-). Aplicando los criterios de la OMS, se obtuvo una prevalencia del SM en hombres de 22,1% y en mujeres de 17,1%. Al aplicar la definición *EGIR*, se obtuvo una prevalencia en hombres de 15,6% y en mujeres de 15,4%. Destaca la mayor prevalencia del SM en las mujeres españolas respecto a Las europeas. Estos datos muestran que el SM, independientemente de la definición empleada, tiene una prevalencia elevada tanto en población europea como española, lo que tiene importantes implicaciones para la planificación de la Asistencia sanitaria. Datos preliminares del estudio descriptivo realizado en población rural y urbana de la provincia de Segovia con criterios ATP III, muestran una prevalencia global del SM de 14,2% (en hombres: 11,8% y en mujeres: 16,3%), que aumenta con la edad. Esta tendencia del SM también se ha puesto de manifiesto en un trabajo reciente realizado en población de la Comunidad Canaria con aplicación de criterios ATP III (prevalencia global del SM: 24,4%), en el que se observa un notable aumento de la prevalencia del SM en los grupos de edad avanzada. De modo que en el grupo de edad de 18 a 44 años la prevalencia fue de 10,1%, mientras que en el grupo de 45 a 74 años fue casi cuatro veces superior (38,5%). En otros estudios realizados tanto en población americana<sup>7</sup> como en población europea también encuentran que la prevalencia del SM aumenta con la edad en ambos sexos, especialmente a partir de los sesenta años de edad, independientemente de los criterios de definición del SM utilizados en cada uno de ellos. También se observa que en mujeres con edad premenopáusica, la prevalencia del SM es menor que en el grupo de varones con edades equivalentes, pero tras la menopausia esta prevalencia aumenta alcanzando valores comparables a los de los hombres hacia los setenta años. Por tanto, la edad se ha convertido en un factor crítico y en un instrumento esencial de predicción para el potencial desarrollo del SM. La incidencia del SM se comporta

de manera similar en cada una de las etnias diferentes (por ejemplo, aumenta con la edad). Sin embargo, la prevalencia del SM varía entre los diferentes grupos étnicos, aunque no se conocen las causas de estas diferencias étnicas, con los datos disponibles se sospecha que puedan deberse a la interacción genes / ambiente, como apoya un estudio realizado en individuos de raza blanca (n = 5581), negra (n = 3305) y mejicanos (n = 3477) residentes en Estados Unidos, que obtuvo distintas prevalencias en cada etnia: 17,4% en la población raza negra, 24% en la población mexicana y 23,6% en la población de raza blanca (criterios ATP III). Las diferencias étnicas persistieron incluso después de ajustar por edad, índice de masa corporal (IMC), consumo de alcohol y tabaco, nivel socioeconómico y grado de actividad física. La prevalencia del SM, independientemente de la definición empleada y del grupo étnico estudiado, aumenta a medida que la población envejece y la prevalencia de obesidad también aumenta en los grupos de edad más avanzados (> 50 años), lo que conlleva un aumento paralelo de la incidencia de DM tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares.

## 1.4 FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO

### 1.4.1 Acciones de la insulina<sup>1</sup>

La insulina es la principal hormona anabólica y anticatabólica en el ser humano. Los principales efectos metabólicos de la insulina afectan al músculo, al tejido adiposo y al hígado. En el músculo esquelético, la insulina estimula la captación de glucosa, que se dirige hacia la síntesis de glucógeno. Además, la insulina estimula la captación y el transporte de aminoácidos en el músculo y su incorporación a proteínas (síntesis proteica). La insulina también facilita la captación transcelular de ácidos grasos no esterificados (AGNE) en el músculo esquelético, en el hígado y en el tejido adiposo, estimulando la síntesis de triglicéridos en estos tejidos. El tejido adiposo es un órgano de síntesis muy activo, siendo el principal tejido con actividad lipolítica, por tanto, con capacidad de liberar AGNE a la circulación sanguínea. La insulina ejerce dos acciones, por un lado, favorece la adipogénesis (síntesis de triglicéridos) y, por otro lado, una acción antilipolítica, lo que conduce a una disminución en la liberación de AGNE desde el tejido adiposo. El *efecto antilipolítico de la insulina es muy importante* y representa más del 90% del impacto fisiológico de las concentraciones circulantes de dicha hormona en condiciones normales. El metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas está regulado e integrado en el organismo. Esta delicada homeostasis asegura, en cualquier circunstancia, una oferta de sustratos energéticos (como la glucosa) a los tejidos más importantes, como el cerebro, incapaz de autoabastecerse durante el ayuno. Esta circunstancia es congruente con que siempre se detecte glucosa en sangre en una concentración cambiante, pero dentro de unos límites estrechos (de 80 a 110 mg/dl ó 3,6 a 5,8 mmol/l).

Cuando la glucosa músculo esquelético y cardíaco, tejido adiposo y otros, cuyo transporte al interior es facilitado por la hormona *insulina*, mientras que en otros tejidos (*sistema nervioso*) es trasladada al interior de las células (neuronas) sin la intervención de la insulina (*difusión transgradiente*). El transporte es facilitado (difusión – facilitación) por una familia de proteínas (glucotransportadoras) que entran y salen varias veces a través de la membrana celular. La localización, denominación y funciones de estas proteínas son diferentes para cada uno de sus siete miembros identificados. La homeostasis de la glucosa exige un control neuroendocrino y metabólico, en el que la hormona insulina ejerce un papel primordial. Cualquier oscilación en los niveles de glucemia se acompaña de la variación apropiada en la concentración de insulina en sangre. Esta interrelación está centrada en el órgano multicelular de Langerhans, productor de insulina, glucagón y somatostatina, los cuales actúan de forma coordinada con otras hormonas no insulares, como el cortisol y la hormona del crecimiento. La insulina aumenta de manera muy rápida el transporte de glucosa como consecuencia del rápido incremento de las proteínas glucotransportadoras GLUT4 en la superficie de células musculares y de adipositos, proceso defectuoso en la mayor parte de las situaciones de resistencia a la insulina. Otra de las acciones de la insulina es que existe una relación lineal entre la concentración de insulina en el líquido intersticial y la utilización de glucosa en el tejido muscular esquelético. Es la insulina presente en el líquido intersticial la que se une y activa su receptor específico en las células musculares. Además, esta llegada de la insulina a las fibras musculares esqueléticas está controlada por la actividad de las células endoteliales de los capilares, porque la insulina aumenta el flujo sanguíneo en el músculo esquelético a través de la liberación de óxido nítrico (NO) desde el endotelio vascular.

#### 1.4.2 Mecanismos moleculares de acción de la insulina<sup>1</sup>

La insulina es una hormona sintetizada por las células  $\beta$  del páncreas y secretada a la sangre para posteriormente unirse al receptor de la insulina (situado en la superficie celular) presente en los tejidos diana: Hígado, músculo y tejido adiposo. El receptor de la insulina es una proteína heterotetramérica compuesta por dos subunidades alfa idénticas extracelulares y dos subunidades beta transmembrana también idénticas entre sí y unidas por puentes disulfuro. Las unidades alfa contienen los “sitios” de unión de la insulina. Tras la unión insulina – receptor, la subunidad beta se autofosforila, produciéndose un aumento de la actividad catalítica tirosinacinasas de ésta que a su vez, fosforila diversos sustratos proteicos endógenos, que son denominados IRS-1 (insulin receptor substrate-1), IRS-2, IRS-3, IRS-4, GAB1, Cbl y Shc, que actúan como proteínas intracelulares de anclaje para otras proteínas y estimulan una serie de cascadas de reacciones de fosforilación y desfosforilación catalizadas por enzimas como la fosfatidilinositol-3-



quinasa, o por enzimas quinasas asociadas a microtúbulos (MAP) con la consiguiente consecución de acontecimientos producidos por la acción de la insulina, como son el transporte de glucosa al interior de las células (acción rápida), síntesis de glucógeno, síntesis proteica, síntesis de ácidos grasos (acciones intermedias) y crecimiento celular, transcripción y expresión génica (acciones tardías).

#### 1.4.3 Mecanismos responsables del desarrollo de la resistencia a la insulina (RI)

Los mecanismos por los que aparece RI son múltiples y están sujetos a variabilidad interindividual. Se clasifican según el nivel “topográfico”: a) *nivel pre-receptor*, antes de la unión insulina – receptor, b) *nivel receptor*, en la unión insulina – receptor, o c) *nivel post-receptor*, tras la unión de insulina – receptor. Las dos primeras situaciones pueden deberse a la presencia de moléculas en la sangre circulante (anticuerpos, proteínas neutralizantes) que interfieren con el contacto entre la insulina y su receptor celular (anticuerpos antiinsulina). Los defectos post – receptor son los más frecuentes en situaciones patológicas de mayor prevalencia clínico – epidemiológica (obesidad, DM tipo 2) y están asociados a una o varias de las siguientes alteraciones:

a) *Defectos en las vías de transmisión de señales generadas tras la unión de la insulina al receptor*, como alteraciones en la actividad del receptor de la insulina, en la activación de proteínas IRS o de la fosfatidilinositol-3-quinasa, como se ha detectado en el músculo esquelético en pacientes con DM tipo 2.

b) *Antagonismo de la acción de la insulina por adipocitocinas derivadas del tejido adiposo*. El adiposo no sólo es un depósito activo de triglicéridos, sino que es una célula secretora de señales químicas llamadas adipocitocinas, como la leptina, el TNF-a, la resistina, adiponectina o la proteína acrp30, que tienen efectos paracrinos y autocrinos, y otras que pueden modular la actividad de otros tejidos sensibles a la insulina (efecto endocrino). Por ejemplo, el TNF-a promueve la RI en diferentes tejidos y puede generar un estado de RI por inhibir la autofosforilación de los residuos de tirosina de la subunidad beta del receptor de insulina, sobre todo cuando existe obesidad y DM tipo 2. En cuanto a los niveles de leptina, están incrementados en individuos con RI, obesidad y dislipemias. Por el contrario, los niveles de adiponectina están inversamente correlacionados con la RI y con la tolerancia a la glucosa. Varios estudios han demostrado que en modelos animales de obesidad y diabetes mellitus la administración de adiponectina incrementa la oxidación de ácidos grasos en el músculo, disminuye la producción hepática de glucosa y promueve la pérdida de peso, mejorando la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa. El papel de la resistina todavía no está establecido. También se ha propuesto que la interleucina-6 (IL-6) podría ser la responsable de las alteraciones del perfil lipídico (hipertrigliceridemia,

descenso de la fracción cHDL), que son típicas del Síndrome de RI. c) *Antagonismo por niveles elevados de ácidos grasos no esterificados (AGNE) y / o ácidos grasos libres (AGL)* que acompañan a los estados de DM tipo 2 y obesidad. En la DM tipo 2 o en la obesidad las concentraciones plasmáticas de AGNE están muy aumentadas, por lo que se les atribuye un papel importante en el desarrollo y perpetuación de la RI, ya que los AGL interfieren con los procesos de captación, transporte y utilización de glucosa inducidos por la insulina en el músculo esquelético y cardíaco. El mecanismo por el que los AGL ejercen su acción antiinsulínica es su efecto inactivador o reductor de la activación de proteínas clave, como IRS o fosfatidilinositol-3-cinasa, en la transmisión de señales postreceptor1. d) RI y factor genético. creó el concepto de genotipo “ahorrador”, integrado por determinados genes, que podrían conferir susceptibilidad individual o de tipo étnico a la aparición de RI. La hipótesis del genotipo “ahorrador” (thrifty genotype) propone que la selección genética habría favorecido a aquellos con los que se lograra una conservación energética óptima que permitiera a los organismos individuales sobrevivir durante los períodos de hambre. En época de abundancia de alimentos, como sucede en los países occidentales (sedentarismo, ingestión elevada de grasas saturadas y de azúcares de absorción rápida), los efectos de los “genes ahorradores” serían perjudiciales al favorecer el desarrollo de obesidad, DM tipo 2 y RI. e) *Aumento del estrés oxidativo*: El estrés oxidativo asociado a disfunción endotelial precoz en la obesidad, DM tipo 2 y en otras asociaciones del SM, inhibe la señalización del receptor de insulina y reduce la efectividad de su acción, promoviendo o potenciando RI. f) *Las situaciones fisiopatológicas* caracterizadas por una producción inapropiada de determinadas hormonas contrarreguladoras opuestas a la acción de la insulina, como la hormona del crecimiento (por ejemplo, en la acromegalia) o catecolaminas (por ejemplo, en el feocromocitoma) contribuyen a estados poco intensos de RI y sus consecuencias (por ejemplo, hiperglucemia, HTA, dislipemia). El exceso de depósito graso en el compartimento intraabdominal parece ser el *Primum movens* en la inducción de la RI, a través de un flujo excesivo de ácidos grasos no esterificados al hígado, que resultan de la inefectiva acción antilipolítica de la insulina (primer evento en la RI), y a su vez cierran el círculo que perpetúa esa RI.

#### 1.4.4 Resistencia a la insulina en los ciclos vitales

##### 1.4.4.1 Infancia y adolescencia

Los niños con bajo peso al nacer tienen mayor riesgo de padecer DM y otros síndromes asociados a RI y, como consecuencia, mayor riesgo cardiovascular.

En la pubertad se produce un estado fisiológico de RI, manifestándose en las niñas en el estadio II de Tañer y en los niños en el estadio III.

##### 1.4.4.2 Envejecimiento

Con el aumento de la edad, se produce una disminución de la masa

magra y un incremento de la masa grasa, disminuyendo la sensibilidad a la insulina de forma fisiológica. El envejecimiento junto a la obesidad pueden contribuir a un 35 % ó más de la RI.

#### 1.4.4.3 Embarazo1

Se distinguen dos fases durante el embarazo: En las primeras 20 semanas de gestación, se produce un estado de anabolismo materno: Hay una actividad aumentada de la célula beta por el estímulo de estrógenos y progesterona, con hipersecreción insulínica; También aumentan los depósitos de glucógeno hepático y disminuye la liberación hepática de glucosa y, por último, aumentan los depósitos maternos de triglicéridos con disminución de la lipólisis. En la segunda mitad de la gestación, se produce una fase de catabolismo lipídico, con incremento de la lipólisis y la hipertrigliceridemia alcanza valores máximos al final de la gestación, porque se utilizan como sustrato por la glándula mamaria (lactogénesis). El aumento de lactógeno placentario desempeña un importante papel en la aparición de la RI, a lo que contribuyen otras hormonas con acción antagonista de la insulina, como el cortisol, la prolactina y la progesterona maternas. Durante la gestación normal, la presencia de RI en la madre es fisiológica y representa un mecanismo adaptativo para asegurar el aporte de glucosa y de otros nutrientes al feto, que los necesita para su crecimiento intrauterino.

#### 1.4.5 Interacción genes y estilo de vida. Genes candidatos para el SM

El SM tiene un carácter poligénico que plantea un reto complejo para la descripción de los genes implicados. Este componente genético está modulado por factores ambientales, fundamentalmente por el estilo de vida (tipo de dieta, sedentarismo, consumo de alcohol y tabaquismo). El efecto de la interacción entre los factores genéticos y ambientales es mayor que considerando ambos por separado. Los genes que se cree que están asociados con el SM son los que se relacionan con la regulación de la homeostasis de la glucosa (GLUT-1, GLUT- 4, hexoquinasa II, fosfofructo quinasa, glucógeno sintetasa, calpaina 10), la secreción y acción de la insulina (IRS 1-4, Shc, fosfatidil - inositol 3 quinasa alfa y beta), sensibilidad / resistencia a la insulina (PPAR gamma, PC - 1), el metabolismo lipídico (lipoproteína lipasa, lipasa hepática, proteína intestinal de unión a ácidos grasos) y / o la obesidad central (leptina, receptor de leptina, receptores  $\beta$ 2 y  $\beta$ 3 adrenérgicos, UCP1, UCP2, UCP3, TNFa, receptor TNFa, neuropéptido "Y", resistina y adiponectina).

##### 1.4.5.1 Genes de enzimas del metabolismo de la glucosa

###### 1.4.5.1.1 Gen de la enzima glucógeno sintetasa

La asociación de polimorfismos diferentes en el gen de la glucógeno sintetasa con los distintos componentes del SM son controvertidos en el momento actual.

#### 1.4.5.2 Genes relacionados con la acción de la insulina

##### 1.4.5.2.1 Gen del sustrato del receptor de insulina (IRS-1)

El IRS-1 es uno de los sustratos proteicos endógenos fosforilados por la subunidad beta del receptor de insulina, cuyo gen se localiza en el cromosoma 2 (2q36). El polimorfismo Gly972Arg se ha asociado a RI, a mayor riesgo de desarrollar DM tipo 2 y a enfermedad cardiovascular. Los estudios sobre genes que codifican otras proteínas de la familia del sustrato del receptor de insulina (IRS-2, IRS-3, IRS-4) no son concluyentes.

#### 1.4.5.3 Genes relacionados con la sensibilidad / resistencia a la insulina

##### 1.4.5.3.1 PPAR gamma

Los receptores activadores de proliferación del peroxisoma gamma (PPARs) son receptores nucleares que pertenecen a la familia de factores de transcripción activados por ligandos. Se han descrito tres subtipos de PPARs: alfa, beta y gamma. El receptor PPAR gamma se expresa fundamentalmente en el tejido adiposo, y es activado por ligandos naturales (ácidos grasos y prostanoides) y de síntesis como las tiazolidinedionas, que se unen al receptor estimulando la diferenciación de los adipocitos y la expresión de diversos genes. Estudios recientes sugieren que el gen del PPAR gamma-2 es uno de los genes potenciales candidatos que predisponen al SM, incluyendo obesidad central, mayores niveles de insulina, triglicéridos y menores niveles de colesterol-HDL. Los resultados obtenidos recientemente en el grupo de trabajo del Profesor Serrano Ríos, realizado con 464 sujetos de la población general española (de 35 a 64 años de edad) sugieren que el polimorfismo Pro12Ala en el exón B del gen PPAR gamma-2 promueve la deposición periférica de tejido adiposo y el incremento de la sensibilidad a la insulina en relación al IMC. Además, se ha descrito una interacción entre este gen y la ingesta de ácidos grasos de la dieta, demostrando que cuando el cociente ácidos grasos poliinsaturados saturados procedentes de la dieta es bajo la media del IMC en los portadores de la mutación es mayor que en los individuos con genotipo normal.

##### 1.4.5.3.2 Glicoproteína de membrana (PC-1)

La glicoproteína de membrana PC-1 es una proteína transmembrana presente en la mayoría de las células relacionada con la resistencia a la insulina ya que actúa inhibiendo la actividad tirosincinasa del receptor de insulina. El gen de PC-1 está localizado en el cromosoma 6 (6q22-q23). La variante polimórfica K121Q (sustitución de lisina por glutamina en el codón 121) se ha asociado con sobreexpresión de la proteína y con resistencia a la insulina en algunos estudios realizados en población caucasoide, pero no en otros estudios.

#### 1.4.5.4 Genes relacionados con el metabolismo lipídico

##### 1.4.5.4.1 Lipoproteína lipasa (LPL)

La LPL es una enzima lipolítica del endotelio capilar del músculo y del tejido adiposo. Se han descrito varias mutaciones en el gen de la LPL, como responsables de una pérdida total o parcial de la actividad catalítica de este enzima. El polimorfismo Asn291Ser en el gen de la LPL se ha asociado con niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de cHDL y arteriosclerosis prematura.

##### 1.4.5.4.2 Lipasa hepática (LH)

La lipasa hepática puede hidrolizar triglicéridos y fosfolípidos en todas las lipoproteínas. Se han descrito mutaciones en el promotor del gen de la LH y en diferentes exones de dicho gen que producen deficiencias de LH, asociadas a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular prematura. La sustitución G-250-A en el promotor parece asociarse con dislipemia y RI en sujetos sanos y en miembros de familias con hiperlipemia familiar combinada.

##### 1.4.5.4.3 Proteína intestinal de unión a ácidos grasos (IFABP)

La proteína intestinal de unión a ácidos grasos se expresa en células epiteliales del intestino delgado, e interviene en la absorción y el transporte intracelular de los ácidos grasos. Alteraciones en la función de la proteína podrían repercutir en un incremento de la absorción de ácidos grasos y en su oxidación, produciendo RI. El polimorfismo Ala54Thr descrito en el gen de la IFABP se ha asociado con RI en indios Pima y en población japonesa, pero no en población caucasoide.

#### 1.4.5.5 Genes relacionados con obesidad

##### 1.4.5.5.1 Proteínas desacoplantes de la termogénesis

Los tres componentes de esta familia de proteínas (UCP1, UCP2, UCP3) localizados en la membrana interna mitocondrial tienen un papel importante en la regulación de la termogénesis a través del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en la cadena respiratoria mitocondrial, disipando la energía en forma de calor en vez de la formación de ATP. La UCP1 se expresa exclusivamente en el tejido adiposo marrón, la UCP2 en diversos tejidos (incluido el tejido adiposo marrón) y la UCP3 en el músculo esquelético. El gen que codifica para UCP1 se localiza en el cromosoma 4 (4q28-q31). La presencia de la variante – 3826 A? G en la región del promotor del gen de UCP1 se ha asociado con una reducción de la expresión de la proteína y con obesidad.

##### 1.4.5.5.2 Receptor beta3-adrenérgico

El receptor beta3-adrenérgico se expresa en tejido graso visceral humano y juega un papel importante en el gasto energético a través de la estimulación de la

termogénesis. El gen que codifica este adrenoreceptor se localiza en el cromosoma 8 (8p12-p11.2). El polimorfismo Trp64Arg del gen de este receptor se ha asociado con obesidad visceral. Es probable que la estimulación de la termogénesis inducida por el receptor beta3-adrenérgico esté mediada por UCP1 y se ha descrito un efecto aditivo del polimorfismo Trp64Arg del receptor beta3-adrenérgico con el - 3826 A ? G de la UCP1 en el desarrollo de obesidad.

#### 1.4.5.5.3 Receptor beta2-adrenérgico

El receptor beta2-adrenérgico está codificado en el cromosoma 5 (5p31- q32) y es el principal receptor lipolítico en el tejido adiposo blanco. Aunque se han publicado resultados discordantes, es posible que el polimorfismo Gln27Glu juegue un papel importante en el fenotipo de obesidad y DM tipo 2, y que la asociación descrita del alelo Glu27 con dichos fenotipos difiera en función de la naturaleza étnica, el sexo y el grado de obesidad.

#### 1.4.5.5.4 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa)

El TNF alfa es una citoquina que participa como mediador en la respuesta inflamatoria en adipocitos y en el músculo esquelético. El trabajo pionero de desempeña una función reguladora en la fisiopatología de la resistencia a la insulina. El aumento de la expresión de TNF alfa (se ha detectado en sujetos obesos) induce resistencia a la insulina, debido a su capacidad de fosforilar la serina del sustrato del receptor de la insulina, disminuyendo así la actividad tirosinasa del receptor de la insulina. Puede producir RI por inhibición de la autofosforilación de los residuos de tirosina de la subunidad beta de la insulina. Además, se ha descrito un polimorfismo en la región del promotor del gen que codifica para esta citoquina (308G / A), localizado en el cromosoma 6 (6p21.3), que parece estar asociado a RI y obesidad, aunque se han publicado resultados controvertidos al respecto y es necesario realizar más estudios de asociación y ligamiento. En los seres humanos existe evidencia de que las citoquinas pueden regular o ser reguladas por la composición corporal y la resistencia a la insulina. También se ha observado una asociación entre las concentraciones plasmáticas de TNF alfa, presión arterial sistólica y resistencia a la insulina. Estudios genéticos realizados en indios Pima han encontrado una asociación entre la cantidad de grasa corporal y un marcador próximo al locus del gen del TNF alfa.

#### 1.4.5.5.5 Leptina y Receptor de Leptina

La leptina se sintetiza en el tejido adiposo actuando en el hipotálamo sobre receptores específicos y, de esta manera, informa del nivel de reservas grasas. Estudios recientes sugieren una interrelación compleja entre leptina y RI. No obstante, la relación entre RI y leptina es una asociación interesante, porque la RI fue propuesta como una adaptación para el mantenimiento del peso mucho tiempo antes que el descubrimiento de la leptina. La leptina es una molécula que regula

acciones diferentes en el proceso inflamatorio sobre un receptor de la familia de IL-6. Se cree que la señal de leptina, vía receptores de leptina, interacciona con el sistema nervioso simpático. El gen del receptor de leptina ha sido implicado en la regulación de la presión arterial en humanos. Ninguna mutación en la molécula de leptina ni en su receptor se ha podido relacionar con obesidad en humanos, excepto en casos muy raros de obesidad familiar infantil con hipogonadismo.

#### 1.4.5.5.6 Adiponectina

La adiponectina es una proteína específica del tejido adiposo (30 KDa) cuyos niveles plasmáticos están inversamente correlacionados con la RI y cuya expresión está reducida en casos de obesidad. Los “polimorfismos simples de nucleótidos” (SNPs) 45T ? G y 276G ? T, descritos en el gen que codifica para adiponectina (localizado en el cromosoma 3q27), se han asociado con un aumento en el riesgo para diabetes mellitus tipo 2, y con una mayor RI en sujetos portadores de los genotipos G/ G en las posiciones 45 y 276. En este estudio el alelo G en la posición 276 se asociaba linealmente con niveles plasmáticos menores de adiponectina. Debido a que la hipoadiponectinemia se ha asociado con RI y obesidad, se sugiere que pueda ser un defecto determinado genéticamente que contribuye a las alteraciones del SM.

#### 1.4.5.5.7 Calpaina 10

La calpaina 10 es una proteasa cuya expresión tanto en el músculo como en el tejido pancreático, está disminuida en sujetos no diabéticos que presentan el genotipo G / G del polimorfismo UCSNP-43. Actualmente, y especialmente en ciertos grupos étnicos (Indios Pima), el gen de la calpaina 10 es entre los genes candidatos, el que contribuye con mayor fuerza al presunto perfil genómico de la DM tipo 2. Existen otros genes candidatos relacionados con obesidad, como los que codifican para el Neuropeptido Y, y resistina, sin resultados concluyentes.

#### 1.4.6. Factores ambientales

Existen evidencias de que el ejercicio físico, la pérdida de peso y una dieta adecuada atenúan varios componentes del SM, y en consecuencia reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular y favorecen la longevidad independientemente del genotipo de cada individuo. Durante la realización de ejercicio físico se produce un mayor desplazamiento de receptores de insulina a la disminución de la acumulación lipídica en el músculo esquelético e incluso una composición lipídica de la membrana de las células más favorable en términos fisiológicos, lo que da lugar a una efectividad mayor de la acción de la insulina.

Estudios distintos establecen que una actividad física aeróbica realizada regularmente previene significativamente la aparición de DM tipo 2, ó la independientemente de la etnia y de la pérdida de peso. Numerosos datos experimentales, clínicos y epidemiológicos revelan un efecto importante de la

calidad / cantidad de la dieta, ingesta de alcohol y tabaquismo en la génesis y desarrollo de la RI, SM y enfermedad cardiovascular. El mayor perjuicio proviene del excesivo consumo de grasa total, grasa saturada y colesterol total, con un beneficio de la dieta mediterránea. Una dieta rica en ácidos grasos insaturados de cadena larga se asocia a una mayor sensibilidad a la insulina en humanos con cardiovascular o sin ella, y a una disminución del tejido graso abdominal. De otra manera, existen evidencias de que una dieta rica en ácidos grasos saturados aumenta el riesgo de desarrollar SM y enfermedad cardiovascular. Parece deseable prestar atención no solo a medidas restrictivas, sino promover el aumento en el consumo de vegetales, frutas y cereales. Las legumbres y las hortalizas son alimentos con un bajo índice glucémico (potencial para promover elevación de los niveles de glucosa en plasma), por lo que algunos estudios indican que una dieta con alto contenido en aquéllos y, por tanto bajo índice glucémico, previene la enfermedad cardiovascular en individuos sanos y en Tiene especial interés el estudio del efecto de consumo de lácteos (yogures y leches fermentadas) sobre el desarrollo de DM tipo 2 y / o la RI en el SM. Los resultados del estudio CARDIA, revelan una relación inversa entre el consumo de lácteos y la incidencia de los componentes de la RI. Los ácidos grasos n-3, las vitaminas antioxidantes (especialmente la E y C), el ácido fólico y la L-arginina parecen tener un efecto beneficioso en la función del endotelio vascular, por lo que parecen tener un efecto beneficioso en la protección cardiovascular. Dada la importancia sanitaria del tipo de alimentación seguida por los distintos individuos, se han métodos de control de la ingesta. Para conocer la ingesta total es necesario registrar tanto los alimentos que se consumen en el propio domicilio como fuera de él. El método más utilizado para conseguir información sobre la ingesta de alimentos es el recuerdo de 24 horas. El registro de las cantidades es difícil y subjetivo, y la memoria del entrevistado hace que se olviden con frecuencia algunos alimentos. Los registros de 2-5 días resultan los más recomendables, ya que si se prolonga su aplicación a 7 días, las respuestas empiezan a ser menos fiables. El tabaquismo está asociado con un efecto acelerador en el avance o progresión de la enfermedad arterioesclerótica tanto en fumadores activos como en fumadores pasivos. Los efectos proarterioescleróticos del tabaco parecen ser abandonado el hábito. Por último, los efectos del consumo de alcohol son dosis dependiente, con lo que su consumo excesivo potencia el riesgo de enfermedad cardiovascular, aunque existen datos que muestran que el consumo moderado de alcohol (< 100 g / semana) se asocia con una menor incidencia de RI y DM tipo 2

#### 1.4.7 Factores sociodemográficos

Cuando se estudian los factores de riesgo que favorecen el origen y desarrollo de los componentes del SM es importante considerar aspectos sociodemográficos junto a factores biológicos. Estudios realizados en población rural y urbana muestran que algunos componentes del SM como la hipertrigliceridemia, los



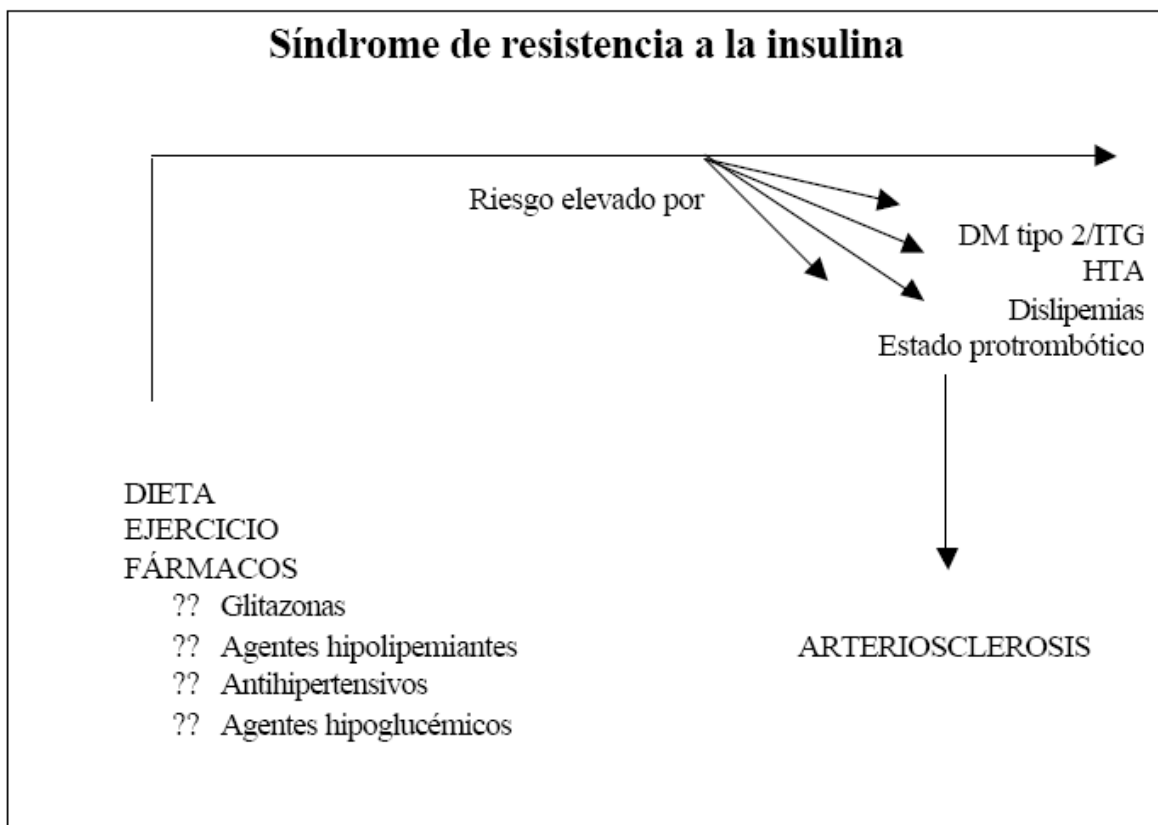
niveles bajos de cHDL y la obesidad total son más prevalentes en población urbana que en población rural. Por otro lado, la prevalencia de obesidad es mayor en los países desarrollados que en los subdesarrollados, aunque en algunos de países (por ejemplo, Brasil) coexisten obesidad y malnutrición con impacto equivalente.

## 1.5 CONSECUENCIAS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

### 1.5.1 Resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>

Los datos epidemiológicos disponibles en la actualidad sugieren que la RI es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Es frecuente observar clínicamente que individuos con hiperinsulinemia (un indicador de RI), pero con tolerancia normal a la glucosa, acumulan un mayor número de factores de riesgo cardiovascular que aquéllos con normoinsulinemia. En todo caso, el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares en individuos con RI depende del grado de la misma RI, de la presencia de otras anomalías asociadas y de la capacidad de compensación de estos defectos. Las observaciones epidemiológicas no siempre son concordantes. Por un lado, la hiperinsulinemia se ha establecido como factor de riesgo o como precursor de enfermedad coronaria en diferentes Study en Australia, el Helsinki Policeman Study en Finlandia, el Paris Prospective Study en Francia, el San Antonio Heart Study en EE.UU. y el Bruneck Study en Italia. En este último estudio se encontró una relación (curva en U) entre insulinemia en ayunas y a las dos horas postsobrecarga de glucosa, con la incidencia de enfermedad coronaria. También el Quebec Cardiovascular Study demostró que la insulina puede considerarse un factor de riesgo cardiovascular independiente tras ajustar los resultados por dislipemias y otras variables. Sin embargo, otros estudios no confirman estos hallazgos. Inicialmente, se postuló que la RI y la consecuente hiperinsulinemia compensadora constituían el nexo de unión entre los diferentes componentes del SM, y por tanto, su relación con la enfermedad cardiovascular. Actualmente, esta hipótesis es motivo de debate. Por un lado, hay estudios epidemiológicos que indican que la RI puede predisponer a desarrollar DM tipo 2, dislipemia e hipertensión arterial de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo. El estudio prospectivo "San Antonio Heart Study" encontró que un porcentaje elevado de individuos que al inicio del estudio presentaban hiperinsulinemia desarrollaban con mayor frecuencia diabetes (12,2 % vs 2,2 %), dislipemia y /o hipertensión arterial (11,4 % vs 5,5 %) en un plazo de 8 años. Por otra parte, Sakkinen et al aplicando el análisis factorial, encontraron que tanto en individuos no diabéticos como en diabéticos tipo 2, la RI no se asocia con la misma fuerza estadística a todos los componentes del SM, sino que la potencia de asociación es elevada en el caso de la obesidad visceral, hiperglucemia y / o dislipemia, y menor en el caso de la hipertensión arterial. Como se ha referido previamente, diversos estudios han permitido comprobar que la hiperinsulinemia compensadora que acompaña a la RI potencia el riesgo de enfermedad

cardiovascular actuando a niveles distintos. Por un lado, la insulina estimula la entrada en el hígado de ácidos grasos procedentes de la circulación esplénica, promoviendo un aumento en la síntesis de TG-VLDL . Parece que la reducción concomitante de la acción lipoproteínlipasa en el hígado y en los tejidos periféricos genere la síntesis de partículas LDL “pequeñas y densas”, que se unen fácilmente a proteoglicanos de la matriz extracelular arterial. Por otro lado, la insulina también estimula la proliferación del músculo liso vascular, la actividad del receptor LDL, la síntesis de colesterol y la síntesis de colágeno, e inhibe la resorción de la placa de ateroma. Todas estas acciones de la insulina favorecen el proceso de arteriosclerosis cuando existe RI. La relación entre RI y aterogénesis implica mecanismos diferentes combinados, como efecto sobre los lípidos, elevación del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), incremento del fibrinógeno, disfunción endotelial y aumento del tono vascular (fig. 1).



**Fig 1. Impacto del síndrome de resistencia a la insulina sobre el proceso aterosclerótico.**

#### 1.5.4 Resistencia a la insulina y dislipemias

En la RI, las anomalías lipídicas más frecuentes son las siguientes:

- Aumento de los valores de VLDL-TG y de su composición cualitativa (tamaño de partículas, cociente colesterol/triglicéridos).
- Aumento de los valores de VLDL-APO-B.
- Descenso de los valores de cHDL.
- Elevación de los ácidos grasos libres o no esterificados (AGNE).
- Aumento de la lipemia postprandial.
- Presencia de partículas “pequeñas y densas” de cLDL.

Estas alteraciones en el perfil lipídico por RI agravan esta situación, porque las concentraciones elevadas de AGNE disminuyen la captación de glucosa por el músculo esquelético y aumentan el depósito intracelular (p. ej., músculo, islotes de Langerhans) de TG, lo que empeora la situación de RI (lipotoxicidad). Este efecto lipotóxico de la RI se puede dar incluso en ausencia de intolerancia a la glucosa, por el efecto tóxico celular de la hiperglucemia crónica.

#### 1.5.6 Resistencia a la insulina e inflamación<sup>1</sup>

Actualmente, se reconoce el papel de la RI en el proceso inflamatorio. Los reactantes de fase aguda suelen estar aumentados en la RI, por tanto la inflamación crónica subclínica parece actuar como parte del síndrome de RI. Esta hipótesis implica a numerosas citocinas y factores de crecimiento en la fisiopatología de la RI y de la aterosclerosis, que se agrupan en cuatro categorías: a) Citocinas del tipo de la interleucina-6 (IL-6) y reactantes de la fase aguda como la proteína C reactiva, ambas con niveles elevados en presencia TN-beta); c) Glucocorticoides; y d) Factores de crecimiento (incluida la insulina).

#### 1.5.7 Resistencia a la insulina y síndrome del ovario poliquístico<sup>1</sup>

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) se asocia con frecuencia a la RI y se considera que la insulina es esencial en la génesis del SOP. Estudios recientes han encontrado que el 31-35% de estas pacientes presenta intolerancia oral a la glucosa y del 7,5% al 10% presenta diabetes mellitus en la tercera década de la vida. Del 50 al 80% de las mujeres con SOP son obesas, con lo que se podría pensar que la RI que presentan es secundaria la obesidad, sin embargo, afecta también a las pacientes con índice de masa corporal normal. La asociación de RI e hiperandrogenismo también se apoya en la prevalencia elevada de DM tipo 2 en los familiares de las pacientes afectadas de SOP, lo que sugiere además una predisposición genética. Por otro lado, la utilización de agentes sensibilizantes a la insulina (glitazonas, metformina) mejora el cuadro clínico, disminuyendo tanto el hiperinsulinismo como el hiperandrogenismo con normalización de la función ovárica y restablecimiento de la ovulación. Hay que considerar que las glitazonas

están contraindicadas durante la gestación, y en mujeres en edad fértil deben tomarse medidas anticonceptivas para evitar un embarazo en caso de prescribir glitazonas (rosiglitazona, pioglitazona).

## 1.6 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Existen métodos directos de diagnóstico de resistencia a la insulina, que precisan toma de múltiples muestras, costosos, complicados y de difícil aplicación en poblaciones grandes. Por esta razón, se han desarrollado alteraciones metabólicas producidas en la resistencia a la insulina.

### 1.6.1 Métodos directos (Análisis en muestras reducidas)

#### 1.6.1.1 La técnica del pinzamiento (clamp en terminología

anglosajona) euglucémico hiperinsulinémico (CEH) se considera el “patrón” de los métodos que cuantifican la sensibilidad a la insulina in vivo. Esta técnica se basa en la administración por vía intravenosa, de una cantidad constante de insulina (previamente definida) y una cantidad variable de glucosa, con el objetivo de mantener la glucemia del individuo en una cifra prefijada de antemano (euglucemia pinzada). La cantidad de glucosa administrada se estima mediante un algoritmo matemático, que tiene en cuenta las concentraciones glucémicas precedentes. La medida básica del CEH es el denominado valor M, que es el promedio de glucosa infundida al sujeto en los últimos 20 minutos de la prueba, una vez alcanzado el estado estacionario. El valor M representa la sensibilidad a la insulina.

1.6.1.2 La prueba de supresión pancreática es un procedimiento diseñado para cuantificar la sensibilidad a la insulina que consiste en suprimir la secreción de ésta mediante la administración de fármacos. El protocolo consiste en la administración por vía intravenosa de una cantidad constante de glucosa e insulina, así como de propanolol y epinefrina o bien somatostatina. Debido a su complejidad y a que requiere un equipo sofisticado, es poco viable en la práctica clínica.

#### 1.6.1.3 El modelo mínimo del metabolismo de la glucosa (MMg) se

basa en la ruptura del circuito de retroalimentación (feed-back) glucemia/insulinemia, ruptura que no es experimental, sino matemática. Esta técnica se basa en el modelo del comportamiento de la glucemia durante la prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa con obtención frecuente de muestras de sangre (TTIVGMF) y empleando los “mínimos” elementos: Distribución de la glucosa en un único compartimiento, consumo de glucosa por los tejidos periféricos (sensibles e insensibles a la insulina) y producción/insulinemia durante la TTIVGMF como una entrada del sistema. La

resolución del sistema de ecuaciones pretende obtener un índice de sensibilidad a la insulina (SI) y otro de eficacia de la glucosa (SG). Este método es extensamente utilizado en investigación por ser el más comparable al del pinzamiento (clamp). Se ha encontrado correlación buena entre el índice de sensibilidad a la insulina medido con la técnica del pinzamiento (clamp en terminología anglosajona) euglucémico hiperinsulinémico (CEH) y con el modelo mínimo del metabolismo de la glucosa (MMg), hallándose un coeficiente  $r = 0,89$  ( $p < 0,001$ ), con una ecuación de regresión entre ambos parámetros de la acción de la insulina:  $SI = 1,94 \text{ SIP (CLAMP)} - 0,03$ . El modelo mínimo del metabolismo de la glucosa (MMg) se realiza tras 12 horas de ayuno, y previa permanencia en decúbito supino 15 minutos antes de iniciarse la prueba. Se mide la glucemia y la insulinemia basal a los  $-15$  minutos y a los  $-5$  minutos. En el tiempo = cero, se administra un bolo de glucosa intravenoso y a los 20 minutos un bolo de insulina intravenosa. Se van obteniendo 26 muestras de sangre para medir la glucemia y la insulinemia:  $t = 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100, 120, 140, 160$  y 180 minutos. El índice SI se calcula utilizando un programa informático.

#### 1.6.2 Métodos indirectos (Análisis en muestras grandes o en estudios epidemiológicos)

1.6.2.1 Valores plasmáticos de insulina en ayunas. Es el método más simple, pero tiene una sensibilidad baja. La determinación de insulina se realiza mediante técnicas inmunométricas y los valores varían dependiendo de la especificidad y del grado de reacción cruzada entre insulina, proinsulina y otros productos intermedios (proinsulinoides).

1.6.2.2 Homeostasis Model Assessment (HOMA) y su similar, el continuous infusión of glucose with model assessment (CIGMA). Ambas técnicas están basadas en modelos matemáticos denominados “estructurales”. El HOMA, como el CIGMA, proporciona una medida semicuantitativa de la sensibilidad a la insulina (y de la función de la célula beta), de manera que un sujeto, delgado y sano tendrá, de promedio, una sensibilidad a la insulina igual a uno y una función de la célula beta del 100%. Los resultados de estos modelos proporcionan nomogramas en los que a cada par de valores de glucemia e insulinemia le corresponden otros dos de sensibilidad a la insulina y de funcionamiento de la célula beta. En el HOMA, los valores de glucemia e insulinemia se obtienen después de una noche de ayuno (tres determinaciones consecutivas a intervalos de 5 minutos). En el CIGMA, el protocolo experimental es más complejo y requiere la infusión intravenosa de una cantidad constante de glucosa durante una o dos horas. Los resultados obtenidos por diversos autores, en comparación con los del

El índice HOMA utiliza la fórmula descrita por Matthews et al : Insulinemia (microU/ml) \* [glucemia (mmol/l)/22,5], siendo el punto de corte para definir resistencia a la insulina el percentil 75.

#### 1.6.2.3 Otros métodos:

1.6.2.3.1 Estudio abreviado de tolerancia a la insulina<sup>157</sup>.

1.6.2.3.2 Estudio de tolerancia oral a la glucosa (TTOG), como el desarrollado por Matsuda et al<sup>159,160</sup> o, como alternativa, una prueba de tolerancia oral a la comida<sup>161</sup>.

1.6.2.3.3 Otro método es el creado por Stumvoll et al, que permite cuantificar no sólo la sensibilidad a la insulina, sino también el MCR (metabolic clearance rate – tasa de aclaración metabólico) y la secreción de la célula beta durante la primera y segunda fases.

1.6.2.3.4 Método OGIS (oral glucose insulin sensitivity).

1.6.2.3.5 El índice QUICKI, que es sencillo y para cuyo cálculo sólo son necesarias la insulinemia basal (micro U/ml) y la glucemia basal (mg/dl) aplicando la fórmula siguiente:

$QUICKI = 1 / [\log_{10} (\text{insulinemia basal})] + [\log_{10} (\text{glucemia basal en mg/dl})]$  Este índice valora la sensibilidad a la insulina más que la resistencia, y los valores normales son: Sujetos no obesos,  $0,382 + 0,0087$ ; Sujetos obesos,  $0,331 + 0,010$ , y sujetos diabéticos,  $0,304 + 0,007$ . Se obtiene una mejor correlación con la sensibilidad a la insulina obtenida mediante pinzamiento con este modelo ( $r = 0,78$ ) que con el índice HOMA ( $r = 0,60$ ) y la correlación entre ambos modelos es de  $0,77$ . Otros autores confirman estos hallazgos en la diabetes gestacional y en embarazadas normales. La posible limitación a su aplicación sería la descompensación de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

1.6.2.3.6 El índice Mc Auley<sup>166</sup> se basa en el incremento de los triglicéridos en plasma y la insulinemia, utilizando la ecuación  $= \exp [2,63 - 0,28 \ln (\text{insulinemia en microU/l}) - 0,31 \ln (\text{trigliceridemia en mmol/l})]$  para el cálculo de la sensibilidad periférica a la insulina. En un estudio realizado en 65 sujetos (44 hombres y 21 mujeres), con edades comprendidas entre los 30 y los 60 años, en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, por Ascaso y col. calcularon el modelo mínimo del metabolismo de la glucosa (MMg) y tres métodos indirectos: HOMA, QUICKI y Mc Auley, con el objetivo de identificar un método indirecto fiable para la detección de la resistencia a la insulina. Seleccionaron el punto de corte para el diagnóstico de resistencia a la insulina en el percentil 75, correspondiendo el nivel de insulinemia en ayunas a 12 microU/l, el índice HOMA a 2,6, el índice QUICKI a 0,36 y el de Mc Auley a 8,5. Encontraron correlación del índice SI ( $p < 0,001$ ) con los tres índices indirectos, y al comparar con el índice SI el índice indirecto más sensible y específico fue el propuesto por Mc Auley (especificidad 0,91; sensibilidad 0,75; valor predictivo positivo 9,2). Sin embargo, entre los múltiples métodos publicados hasta el momento actual para cuantificar la sensibilidad a la

insulina de una forma sencilla y que pueda ser aplicada en poblaciones grandes o en la práctica clínica habitual, no parece que exista ninguno que se muestre superior a los demás. El HOMA es el que mejor ha superado, hasta este momento, los controles de fiabilidad, si bien debe ser considerado un método para evaluar extensas poblaciones o numerosas muestras de individuos. De las restantes técnicas basadas en diseños experimentales más complejos, consideramos que, por razones obvias, las basadas en el TTOG son las que deberían imponerse, pero se requiere su validación universal. Es importante que la cuantificación de la insulina se realice mediante un método específico para evitar la posible interferencia de proinsulina y productos proinsulinoides. Dada la gran variabilidad que existe entre los diferentes "normalidad". El objetivo de un estudio llevado a cabo en Málaga, por Soriguer y col. con un tamaño muestra de 1.226 personas, de 18 a 65 años de edad, era evaluar los patrones de resistencia a la insulina en la población general.

Realizaron prueba de sobrecarga oral con glucosa a 1020 sujetos, midiendo los niveles de insulinemia basal y a las dos horas. Calcularon el índice HOMA y índice HOMA de célula beta  $[(20 * \text{insulinemia en ayunas en microU/ml}) / \text{glucemia en ayunas en mmol/l}) - 3,5]$ . Los niveles de insulina en ayunas estaban estadísticamente asociados con el riesgo de tener glucosa alterada en ayunas (OR= 1,79), glucosa alterada en ayunas junto a intolerancia a la glucosa (OR = 2,24), diabetes mellitus previamente desconocida (OR = 3,77) y diabetes mellitus conocida (OR = 4,09), pero no con el riesgo de tener intolerancia a la glucosa sin glucosa alterada en ayunas (OR = 1,27; IC al 95%: 0,94-1,71). Los niveles de insulinemia después de dos horas tras la sobrecarga oral con glucosa se encontraron diferencias estadísticamente significativas asociadas con el riesgo de tener intolerancia a la glucosa (OR = 6,65), glucosa alterada en ayunas junto a intolerancia a la glucosa (OR = 6,02) y diabetes mellitus previamente desconocida (OR = 3,14). En todos los casos, excepto en aquellos con intolerancia a la glucosa, la inclusión del índice HOMA y del HOMA célula beta en el modelo de regresión logística, el análisis mostró una fuerte asociación entre ambos parámetros y el riesgo de tener glucosa alterada en ayunas, diabetes mellitus desconocida o diabetes mellitus diagnosticada.

#### 1.7. TRATAMIENTO: DIETA, EJERCICIO, FÁRMACOS

El National Cholesterol Education Program (NCEP) enfatiza la importancia de tratar individuos con SM para prevenir enfermedades cardiovasculares. Los objetivos del tratamiento deben ser los siguientes:

- 1) Aumentar la sensibilidad a la insulina;
- 2) Atenuar la hiperinsulinemia;
- 3) Mejorar los demás componentes del SM mediante el tratamiento farmacológico adecuado en el caso de que la intervención sobre el estilo de vida fracase por si sola. Modificación del estilo de vida. Dieta y actividad física. La pérdida de peso

mediante la modificación en el estilo de vida es el primer objetivo terapéutico en las mujeres que padecen el SOP y tienen sobrepeso . Pequeñas pérdidas de peso (5-10% respecto al peso inicial) han demostrado disminuir los parámetros de hiperandrogenismo , mejorar la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico , y recuperar la ovulación incrementando la tasa de gestación espontánea. No debemos olvidar además el importante papel de la pérdida de peso en la prevención del desarrollo de DM2, a la cual están predispuestas muchas mujeres con SOP, mediante los cambios en el estilo de vida que se han demostrado más eficaces que la implementación de tratamiento farmacológico . Se ha evaluado el impacto que la composición de las dietas terapéuticas ejerce sobre el perfil androgénico, la resistencia insulínica y el perfil metabólico de las pacientes con SOP. Moran y cols. , estudiaron el efecto diferencial de una dieta hipocalórica con alto contenido proteico frente a otra de bajo contenido proteico sobre estos parámetros en mujeres con SOP, ya que se ha sugerido que las dietas de alto contenido proteico se asocian a un mejor cumplimiento y mayor pérdida de peso por el efecto saciante de las proteínas y a una mejoría en la sensibilidad a la insulina. Los resultados en cuanto a pérdida de peso, restauración de la sensibilidad insulínica y ovulación fueron similares con ambos tipos de dieta, con una discreta mejoría en los niveles de HDL-colesterol en el grupo de dieta hiperproteica . El papel de la dieta hipocalórica hiperproteica ha sido también estudiado por otros autores no encontrando ventajas frente a una dieta hipocalórica equilibrada estándar en Luque Ramírez, M. 69 mujeres con SOP (355). Douglas y cols., evaluaron el papel de una dieta pobre en hidratos de carbono, frente a una rica en ácidos grasos monoinsaturados y una dieta estándar, observando que con la dieta pobre en hidratos de carbono se obtenían unos niveles menores de insulinemia basal frente a la rica en ácidos grasos monoinsaturados, unos niveles menores de insulina en respuesta aguda a la glucosa frente a la dieta estándar y un descenso pronunciado de los niveles de colesterol total, aunque con un discreto aumento de los ácidos grasos libres circulantes que no se reflejaron en incremento de los triglicéridos . El papel de la administración de una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados también ha sido evaluada en el SOP , comunicándose un incremento de los niveles de glucosa sin respuesta compensadora de insulina, sugiriendo un efecto insulinopénico, junto con un incremento de los niveles de progesterona que no se acompañaron clínicamente de aumento en la tasa de ovulación. Pocos estudios evalúan el papel específico del ejercicio en los cambios en el hábito de vida de estas pacientes. Un trabajo reciente sugiere una mejoría en el perfil metabólico consistente en el descenso de depósito adiposo y el incremento de la VO<sub>2</sub> máxima, y una mejoría del perfil androgénico, con incremento de los niveles de SHBG y descenso de LH, relacionado con una mayor de la actividad física. Esta mejoría de la capacidad funcional tras entrenamiento físico ha sido confirmado recientemente en pacientes italianas Pese a estos resultados iniciales de la modificación dietética sobre



parámetros hormonales y metabólicos, las recomendaciones actuales para las pacientes obesas con SOP han de ser las mismas que para cualquier paciente con obesidad . Finalmente, es de reseñar el papel de la cirugía bariátrica. Nuestro grupo ha estimado la prevalencia de SOP en mujeres con obesidad mórbida en aproximadamente un 35% de estas pacientes . Una pérdida de peso de más de 40 kg a los 12 meses de una intervención de cirugía bariátrica en pacientes con SOP y obesidad mórbida, normaliza los niveles de andrógenos a la vez que mejora los parámetros clínicos de hiperandrogenismo de forma importante, junto con un descenso de la resistencia a la insulina y de las alteraciones del perfil lipídico, consiguiendo en algunos casos resolver la DM2 e HTA de las pacientes

#### 1.6.1 Tratamiento no farmacológico

Los aspectos no farmacológicos son muy importantes en el tratamiento de la RI y del SM. El sobrepeso y la inactividad física son los principales factores de riesgo en el desarrollo del SM, por lo que la primera estrategia terapéutica debe centrarse en modificar el estilo de vida (dieta y actividad física) del sujeto diagnosticado de RI o SM para conseguir que baje de peso. La pérdida de peso y el incremento de la actividad física conducen a la reducción efectiva de todos los factores de riesgo cardiovascular al mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Entre los efectos beneficiosos de la actividad física regular se encuentran: El aumento del cHDL, la disminución de cLDL y de VLDL, la disminución de la presión arterial y de la RI, lo que influye favorablemente en la función cardiovascular. Recomendaciones más precisas referentes a actividad física se recogen en el *US Surgeon General's Report on Physical Activity*. Por otra parte, la reducción de peso, aún moderada (10% del peso inicial), conduce a una disminución del cLDL, mejora todos los factores de riesgo asociados al SM y disminuye el riesgo vascular global del individuo. Las recomendaciones a seguir en caso de sobrepeso u obesidad se recogen en las directrices clínicas de la *Obesity Education Initiative*.

#### 1.6.2 Fármacos sensibilizantes a la acción de la insulina

La metformina es un sensibilizador de insulina de la familia de las biguanidas, de extendida administración en pacientes con DM2 y que se ha convertido en el fármaco de Anticonceptivos versus metformina y riesgo cardiovascular en el SOP primera elección en esta enfermedad . En la Tabla 7 se resumen los efectos de la metformina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. El empleo de la metformina en el SM se fundamenta en la mejoría de la sensibilidad insulínica, que resulta principalmente de la reducción de la producción hepática de glucosa y el aumento en la captación periférica de la misma, aliviando el hiperinsulinismo. El aflujo de FFA hacia el hígado también se reduce como consecuencia de la disminución de la lipólisis en el tejido adiposo provocada por el fármaco. Se ha

afirmado que parte de los efectos beneficiosos de la metformina sobre la resistencia a la insulina estarían mediados por la reducción de peso, aunque la participación de este efecto es mínima y no universal, ya que un reciente meta-análisis del tratamiento con metformina en el SOP no ha podido demostrar una pérdida de peso significativa asociada al empleo de este fármaco . Aunque la mayoría de los estudios muestran estos resultados positivos, algunos autores reportan un nulo efecto sobre el metabolismo insulínico. Se estima que aproximadamente un 50% de las pacientes con SOP no responde o lo hace mínimamente al tratamiento con metformina, probablemente debido a la heterogeneidad etiopatogénica del síndrome. Teóricamente, las pacientes en las que la hiperinsulinemia juega un papel primordial se beneficiarían más de este fármaco, si bien la obesidad grave de las mujeres incluidas en muchos de estos estudios dificultaría el efecto de la metformina y explicaría los resultados poco satisfactorios en algunos casos . Descenso de los niveles de andrógenos paralelo a la disminución del hiperinsulinismo . Como ya se ha comentado previamente la insulina regula al alza varias de las enzimas implicadas en la esteroidogénesis ovárica y suprarrenal. Se ha especulado sobre un descenso de los niveles de LH asociado a la metformina, pero parece que éste es secundario a la disminución de los niveles de andrógenos y de insulina. El descenso de la insulina se acompaña de un incremento de la producción hepática de IGFBP-1 y SHBG, y por lo tanto de una menor biodisponibilidad de la IGF-I y de la testosterona por los tejidos diana . Pese a esta mejora en el perfil androgénico, el efecto de la metformina sobre las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo no es muy marcado, con escasa mejoría del acné y del hirsutismo durante el tratamiento, efecto que desaparece tras la suspensión del fármaco. Producción de glucosa Inhibición de la gluconeogénesis hepática Disminución de la liberación de FFA del tejido adiposo Regulación a la baja de genes implicados en la oxidación de FFA y gluconeogénesis Regulación al alza de genes implicados en glucólisis Utilización periférica de glucosa Incremento del metabolismo oxidativo y no oxidativo de la glucosa Facilita la traslocación del transportador GLUT hacia la membrana celular Incremento del transporte de glucosa inducido por insulina en el músculo esquelético niveles de insulina y receptor de insulina Reducción de insulinemia basal en relación con descenso de niveles de glucosa Estimulación intracelular de la actividad tirosin kinasa de la subunidad b del receptor. Efectos de la metformina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. FFA, ácidos grasos libres del inglés free fatty acids. Una de las acciones más comunicadas de la metformina es el incremento en la tasa de ovulación . La metformina reinstaura la ovulación regular en aproximadamente un 50% de las pacientes, a la vez que se asocia con un descenso de la tasa de aborto espontáneo en el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la metformina es menos eficaz como inductor de ovulación que la administración aislada de acetato de clomifeno, y tampoco mejora la tasa de embarazo y de recién nacidos vivos en combinación

con dicho fármaco en mujeres con SOP, pese a lo comunicado inicialmente. El uso de metformina, por el contrario, se ha asociado con un descenso en la incidencia de diabetes gestacional en el SOP . En cuanto a los parámetros cardiovasculares, se ha relacionado la metformina con un descenso de la PAS y PAD en mujeres con SOP , con descenso de los niveles de LDL-colesterol y, en algún trabajo, de triglicéridos , aunque las modificaciones del perfil lipídico suelen ser poco llamativas. En relación con los parámetros inflamatorios y hemostáticos, la metformina mejora el estado hipofibrinolítico asociado al SOP, y se ha comunicado un descenso de los niveles de PCR asociado a su administración. Anticonceptivos versus metformina y riesgo cardiovascular en el SM La metformina se relaciona con un descenso de los niveles de ET-1 . Los trabajos que han evaluado la acción de la metformina sobre la disfunción endotelial macrovascular determinada mediante la valoración de la FMD muestran una discreta mejoría de la vasodilatación dependiente de endotelio . Orio y cols. comunican un descenso medio del 24,5 % en el IMT tras 6 meses de tratamiento con metformina.

#### Tiazolidinedionas (TZDs).

Las TZDs son agonistas de un receptor nuclear conocido como PPAR-g (del inglés peroxisome-proliferator-activated receptor-g), y se usan en el tratamiento de la DM2 como sensibilizadores a la insulina. La unión del ligando al receptor, que se expresa fundamentalmente en tejido adiposo, músculo esquelético e hígado, modifica la expresión de una serie de genes implicados en la regulación de la acción de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, incrementando la captación periférica de glucosa, la expresión de los transportadores GLUT, disminuyendo la producción hepática de glucosa y los niveles de FFA circulantes, a la vez que induce una re diferenciación del adipocito, y disminuye la expresión y liberación de TNF-a por el tejido adiposo . Parte de su efecto sobre la resistencia a la insulina se explica por un incremento en la secreción de adiponectina durante el tratamiento. Estudios iniciales con troglitazona mostraron una mejoría de los parámetros de resistencia a la insulina, con disminución de los niveles de glucosa e insulina en el SOP . La troglitazona ha demostrado producir un descenso de la síntesis androgénica tanto de origen ovárico como suprarrenal mediante la disminución del estímulo insulínico sobre la esteroidogénesis, así como por una inhibición directa de la biosíntesis de colesterol y de la enzimas CYP17 y 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa . En estudios de fertilidad se han demostrado tasas de ovulación con troglitazona superiores al 40%, así como aumento en la tasa de embarazos . Sin embargo, no se han comunicado cambios en la presión arterial durante el tratamiento, y en relación con el perfil lipídico produce descenso del nivel de triglicéridos y aumento tanto de las partículas de LDL como HDL colesterol sin cambios en el cociente LDL/HDL . Se ha relacionado con descenso de los niveles de PAI-1 en las mujeres

con SOP . Paradisi y cols, han comunicado una mejoría en la vasodilatación dependiente de endotelio microvascular tras el empleo de troglitazona. En la actualidad las dos únicas TZDs disponibles en el mercado son la rosiglitazona y pioglitazona. Los estudios con estos dos fármacos han proporcionado resultados similares a los obtenidos con la troglitazona. Tanto rosiglitazona como pioglitazona inhiben

directamente la producción de andrógenos en cultivos de células ováricas, tanto de forma independiente como mediada por insulina. Tarkum y cols., han comunicado la Anticonceptivos versus metformina y riesgo cardiovascular en el SOP disminución de los niveles de PCR y una mejora en la vasodilatación dependiente de endotelio tras tratamiento con rosiglitazona en mujeres con SOP definido por criterios Rotterdam.

La RI se considera el defecto patológico principal en individuos con DM tipo 2, fundamentalmente durante las primeras etapas de la enfermedad. Los esquemas de tratamiento en la DM tipo 2 se basan en programas que incluyen dieta, ejercicios, monoterapia con agentes hipoglucemiantes orales, combinaciones de tratamiento oral y, finalmente, en algunos casos tratamiento combinado con insulina. La metformina ha sido muy utilizada como agente antidiabético, que mejora significativamente la sensibilidad a la insulina con efectos adicionales sobre el perfil lipídico al reducir un 10% los niveles de colesterol HDL y un 24% los niveles de TG. Se recomienda como fármaco de primera elección en diabéticos con IMC mayor de 27 kg / m<sup>2</sup> . Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud: Reduce la producción hepática de glucosa y la expresión de enzimas lipogénicas, también induce pérdida de peso, especialmente en el depósito visceral. Los resultados del estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) muestran que el uso prolongado de metformina reduce la hemoglobina glicosilada induciendo menor aumento de peso que las sulfonilureas, lo cual reduce el riesgo cardiovascular. La disfunción endotelial es una característica de la variedad de estados clínicos de la RI. La metformina tiene efectos beneficiosos sobre la función endotelial que parece estar mediada a RI. Las tiazolidinedionas (Glitazonas: Rosiglitazona, pioglitazona) son una familia amplia de fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina. Estimulan la diferenciación de adipocitos uniéndose al receptor PPAR-gamma; tienen un efecto insulinomimético disminuyendo la glucemia basal y postprandial de los sujetos con DM tipo 2 sin provocar hipoglucemia ni modificar especialmente las concentraciones de insulina en plasma, también tienen efectos favorables sobre el metabolismo de las

lipoproteínas, la fibrinólisis, la función endotelial e inflamatoria. Estos fármacos tienen efectos secundarios (retención hídrica, insuficiencia cardíaca congestiva, carcinoma esporádico de colon) que hacen que estén contraindicados en los pacientes con insuficiencia cardíaca en situación funcional III ó IV de la New York Heart Association y en pacientes con poliposis adenomatosa familiar de colon. La rosiglitazona está indicada en el tratamiento de la DM tipo 2 en monoterapia o en combinación oral con metformina (individuos obesos) o sulfonilureas (intolerancia o contraindicación a metformina), y en pacientes con mal control de la glucemia a pesar de haber llegado a la dosis máxima tolerada. No debe administrarse a menores de 18 años, ni durante el embarazo o lactancia, debido a que no existen datos suficientes sobre la seguridad en estas circunstancias. Tampoco debe administrarse en individuos con antecedentes de insuficiencia cardíaca, alteración de la función hepática, en tratamiento combinado con insulina o en caso de insuficiencia renal grave.

#### 1.6.2.1 Fármacos inhibidores de la alfa-glucosidasa

La acarbosa y el miglitol regulan la absorción intestinal de glucosa mediante la inhibición de la alfa-glucosidasa intestinal. Estos fármacos se utilizan principalmente para reducir la glucemia postprandial. Un estudio ha encontrado que la administración de acarbosa a largo plazo puede prevenir la transición de intolerancia a la glucosa a DM tipo 2, e incluso atenuar el riesgo cardiovascular asociado. La acarbosa no se absorbe en el intestino, por lo que no actúa directamente sobre sus tejidos diana, sino que es probable que sus efectos estén mediados por señales gastrointestinales o sean consecuencia de la disminución de la glucotoxicidad.

## **PROBLEMA**

La resistencia a la insulina se define como el fallo del organismo a responder normalmente a la insulina. En situaciones normales, tras una ingesta los niveles de glucosa en plasma suben. Esta subida es detectada por la célula  $\beta$  del páncreas que procede a la secreción de insulina para mantener los niveles de glucosa constantes. La insulina secretada por el páncreas ejerce las siguientes funciones en los tejidos periféricos: 1) estimula la captación de glucosa por parte del músculo, 2) inhibe la producción hepática de glucosa y 3) inhibe la hidrólisis de las grasas del tejido adiposo y estimula la captación de glucosa en el mismo tejido. Todo ello conlleva una bajada de los niveles de glucosa en plasma. La célula  $\beta$  del páncreas tiene la capacidad de adaptarse a cambios en la sensibilidad a la insulina en el resto del organismo. Es decir, tras una pequeña pérdida de

sensibilidad a la insulina, la célula  $\beta$  secretará más insulina y viceversa. Todo esto se pierde cuando aparece la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es un estado comúnmente asociado a la obesidad. Se ha asociado la hiperinsulinemia, con hiperandrogenismos, induciendo en los ovarios normales, acciones tróficas, sobre el desarrollo folicular, y la estereidogenesis, y también, influyen en otros órganos íntimamente ligados, al sistema reproductivo, como hipotálamo, hipófisis, SHBG, etc. En el presente estudio determinaremos Pacientes que responden o no al tratamiento, y tasa de embarazos en pacientes con insulinoresistencia por factor tratamiento y factores independientes del pacientes.

## JUSTIFICACIÓN

La insulinoresistencia, es una de las causas más importantes y con repercusión sobre la fertilidad de nuestra población de la clínica de reproducción humana del hospital regional primero de octubre, tomándose como criterios de esta ultima índice de homa de 3.8, e insulina sanguínea de 16.5U/ml. índice de Quiki, El rol de la insulino resistencia asociado al síndrome de ovarios poliquísticos, ha marcado importantemente las causa de infertilidad, a si como esta por si misma produce una cantidad de acontecimientos entre los que tenemos, aumento de la secreción de LH, estimulación en la producción de andrógenos ováricos aisladamente o energismo con LH, inhibiendo la acción la hormona trasportadora de esteroides sexuales(SHBG), inhibiendo las IGFBPs, estimulando el crecimiento ovárico y la formación de quistes en sinergismo de la LH, es importante la determinación de insulinoresistencia en las pacientes con infertilidad y por lo tanto emitir tempranamente un diagnostico y dar un tratamiento a base de metformina consideramos, a este como un medicamento de fácil acceso en esta unidad, el cual nos ayudara a restablecer la ovulación, regularizándose los ciclos menstruales, así como si estos se encuentran asociados a síndrome de ovario poliquístico dar un tratamiento concomitante como podría ser el acetato ciproterona con etinilestradiol asociado a metformina para disminuir los quistes ováricos con la finalidad de regularizar los ciclos menstruales y restablecer la fertilidad y generar un embarazo que finalmente es el objetivo de nuestra población en la clínica de reproducción humana.



## **HIPÓTESIS**

De las pacientes con insulino resistencia en la clínica de reproducción humana con infertilidad, a base de tratamiento con metformina, o metformina mas citrato de clomifeno, o bien por medio de tratamiento a base de acetato de ciproterona mas etinilestradiol, logran el embarazo en el 60% con el adecuado tratamiento.

## **OBJETIVOS**

### **General:**

Reportar en las pacientes con infertilidad de la clínica de reproducción humana la frecuencia de insulinoresistencia que lograron embarazarse.

### **Específico:**

Establecer la prevalencia de resistencia a la insulina, estimándose la sensibilidad a la insulina con dos métodos indirectos diferentes: El Homeostasis Model Assessment (HOMA), el QUICKI, realizando un estudio comparativo de los dos métodos.

Reportar las causas de insulinoresistencia

Reportar tipo de tratamientos indicados

Reportar antecedentes ginecológicos y los factores que desencadenaron la insulinoresistencia.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio longitudinal prospectivo, comparativo entre junio 2008 a junio 2009, en el Hospital Regional 1° de Octubre, I.S.S.S.T.E; de la ciudad de México con pacientes derechohabientes.

Los criterios de inclusión fueron que en los expedientes se refiriera:

- Pacientes que acudieron a la clínica de Reproducción humana del Hospital Regional 1° de octubre del ISSSTE
- Contar con expediente clínico completo que incluya de forma intencionada los siguientes datos: pareja estable, Gestas, Paras, Cesáreas, Abortos, Método de planificación familiar, Peso, talla.
- Tener diagnostico de infertilidad primaria o secundaria.
- Manejo único en el hospital
- Pacientes con insulinoresistencia (ovario poliquístico y otras causas desencadenantes de insulinoresistencia).
- Perfil hormonal ginecológico completo (FSH, LH, estradiol del día 3 del ciclo menstrual)
- HOMA
- Perfil de lípidos
- Ultrasonido endovaginal
- Reporte de niveles de glucosa sanguínea con criterios de seis de horas de ayuno.
- Reporte de niveles de Insulina

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes mayores de 36 años.
- Perdida gestacional recurrente.
- Factores inmunológicos asociados como causa de infertilidad.
- Alteraciones mullerianas como causa de infertilidad
- Factor masculino

Los criterios de eliminación fueron no acudir a sus citas programadas.

Una vez obtenidos el total de expedientes se conformaron dos grupos uno de las pacientes que padecían insulinoresistencia y otros de las que no padecían este síndrome.

Para catalogar que padecían de resistencia de insulina se aplicó la fórmula de HOMA además de calcular el índice de Quicio.

El análisis inicial fue para el grupo total y posteriormente se realizó por grupo de estudio.

Se midieron el número de embarazos presentados, la influencia o no de tratamientos como la metformina, la interacción con dieta y ejercicio por grupo y se determinó si existieron diferencias estadísticas entre ambos

El grupo control fue el de pacientes que no presentaron insulinoresistencia.

El mismo manejo de datos fue para las variables bioquímicas y antropométricas (glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol, fibrinógeno, índice de masa corporal (IMC), peso, talla, progesterona ovulatoria con cifras mayores de 4ng/ml.

En aquellas pacientes que lograron embarazarse se buscó intencionadamente si se continuó el manejo con metformina (medicamento clasificado como tipo B por la FDA por lo que su uso no tiene contraindicado en el embarazo y no tiene efectos teratógenos en el producto).

El análisis de datos incluyó medidas de tendencia central y de dispersión, para la comparación de datos en variables cualitativas se aplicó la prueba de ji cuadrada o de exacta de Fisher, para las variables cuantitativas no tuvieron distribución normal, por lo que se aplicó prueba no paramétricas para grupos independientes U de Mann – Whitney en todos los casos el alfa fue de 0.05.

## **RESULTADOS**

Durante el período junio 2008 a junio 2009, se lograron reclutar 283 pacientes que cubrieron el criterio de inclusión.

Las características generales de esta población se describen en el cuadro 1 el nivel socioeconómico fue medio alto en 280 (98.9%),

Cuadro 1. Características generales al momento del ingreso del paciente al estudio.

Característica	Frecuencia
Edad (años cumplidos)	31.47 ± 3.38
Escolaridad	
Primaria	22 (7.8)
Secundaria	51 (18.0)
Preparatoria	127 (44.9)
Licenciatura	83 (29.3)
Antecedentes ginecológicos	
Embarazos	163
Partos	46
Cesáreas	60
Abortos	119
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	28.37±4.18
Peso (Kg)	68.84±11.45
Talla (mt <sup>2</sup> )	1.56±5.65
Glucosa (mg/dl)	95.72±30.74
Insulina (micro unidades/ml)	15.19±14.02
HOMA	3.38±2.48
Colesterol total(mg/ml)	199.2±60.00
HDL-C (mg/ml)	52.63±17.10
Triglicéridos (mg/ml)	150.56±75.91

Estrógenos (pg./ml)	66.60±52.96
FSH (mUI/mL)	5.61±3.00
LH(mUI/mL)	4.44±2.97
Fibrinógeno ( mg/dL )	396.35±109.25
Acido úrico ( mg/dL )	4.32±1.52

Con relación a la presencia o no de resistencia a la insulina las características bioquímicas se presentan en el cuadro dos.

Cuadro 2. Diferencias bioquímicas, entre grupo de resistencia a la insulina de acuerdo a criterio de Homeostasis Model Assessment (Homa).

Prueba	Grupo sin resistencia (n=178)	Grupo con resistencia (n=88)	p
Glucosa(mg/dL)	88.73 ± 11.34	109.92±11.34	0.0001
Insulina (UI/l)	11.36±15.00	22.93±7.11	0.0001
Colesterol (mg/dL)	192.46±48.51	213.78±78.60	0.0001
Triglicéridos(mg/dL)	128.04±62.41	192.95±83.30	0.0001
Estrógenos (pg./ml )	66.44±57.80	68.38±45.98	NS
FSH (hui/L )	5.84±3.10	5.45±2.89	NS
LH ( uUI/L )	4.31±2.92	4.94±3.23	NS
Fibrinógeno ( mg/dL)	395.17±114.38	400.09±100.36	NS
Acido Úrico ( mg/dL)	4.15±1.47	4.71±1.54	0.011
HDL-C (mg/dL)	53.42±16.10	49.22±15.99	0.056
Progesterona ( )	12.49±9.07	10.55±9.74	NS

NS. No significativo

Con relación a las pacientes con insulinoresistencia que lograron embarazarse fueron 33 (37.5%). Hay que considerar que todas estas pacientes recibieron metformina.

Al realizar un análisis estratificado de las pacientes con insulinoresistencia donde se incluyeron las pacientes que lograron embarazarse y llevaron la dieta esto se

presento en 32 de 81 pacientes y a su vez al comparar aquellas que realizaron ejercicio solo fue de 28 de 74 (37.8%) y sin tener significancia estadística. Con relación a considerar la dieta y el ejercicio solamente se logran embarazarse 32 (39.5%) y 28 (37.8%) respectivamente, lo cual no fue estadísticamente diferente.

Al realizar el estudio comparativo entre los dos métodos de medición para la insulino resistencia es decir entre Homeostasis Model Assessment (Homa) y QUICKI. Encontramos por el modelo QUIKUI: que pacientes no insulinoresistentes tenemos 212 (74.9%), y pacientes con insulinoresistencia 54 (19.1%), y por Homeostasis Model Assessment (HOMA) pacientes sin insulinoresistencia 178 (62.9%) y pacientes con insulinoresistencia 88 (33%). Esto se esquematiza en la siguiente tabla:

Cuadro N. 3 diferencia entre dos métodos indirectos diferentes: El Homeostasis Model Assessment (HOMA), el QUICKI, realizando un estudio comparativo de los dos métodos.

Método utilizado	Pacientes con resistencia a la insulina	Pacientes sin resistencia a la insulina	Total
HOMA	88	178	266
QUIKI	54	212	266

De acuerdo al análisis es portante mencionar que de las pacientes con insulinoresistencia por medición de (HOMA) se embarazaron 33 de 88 pacientes



## **DISCUSIÓN**

La prevalencia del SM y de la RI en la población varía ampliamente en función de la definición empleada, del grupo étnico de la población estudiada, del sexo y de la distribución de su edad. La inexistencia de una definición universal dificulta la estimación precisa de su prevalencia. Un estudio descriptivo realizado por Ford y col. analizó los datos de 8814 hombres y mujeres de 20 años o más del Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994), muestra

representativa de la población no institucionalizada de Estados Unidos, estimando la prevalencia del SM en los Estados Unidos adoptando la definición del ATP III report. Globalmente, la prevalencia no ajustada y la prevalencia ajustada por edad del SM fueron de 21,8% y 23,7% respectivamente, y la prevalencia difirió poco entre hombres (24,0%) y mujeres (23,4%).

Actualmente el síndrome metabólico es un problema epidemiológico mundial, y nuestro país no es la excepción, porque constituye uno de los principales problemas de salud pública. La resistencia a la insulina es uno de los fisiopatogénicos más importantes del síndrome metabólico, que se asocia a otras enfermedades, como la diabetes Mellitus tipo 2 y los eventos cardiovasculares. Los métodos para la resistencia a la insulina son el Clam y el modelo mínimo, ambos son complejos invasores y costosos y requieren de la infraestructura necesaria para la toma, manejo almacenamiento y determinación de las muestras biológicas, otras opciones con buena exactitud son los métodos matemáticos, de cálculo de resistencia a la insulina, como el Homeostasis Method Assesment (HOMA) y el Quantitative Insulin Check Index (QUICKI).

Actualmente , los criterios clínicos del síndrome metabólico de la Federación internacional de Diabetes (FID) de del national Cholesterol educación program (NCEP), constituyen un recurso práctico para que los métodos del primer contacto seleccionen a la población con riesgo alto de padecer enfermedad coronaria o diabetes mellitus

En Estados Unidos de América la frecuencia de síndrome metabólico reportada es de 23.9%, mientras que en las estadísticas nacionales la OMS reporta una prevalencia de entre 20 y 26%, y según la encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC), la frecuencia varía entre 13 y 26%.

La coexistencia de este síndrome metabólico en el servicio de ginecología, en específico en la clínica de reproducción humana del hospital regional 1° de octubre es del 33%, lo que es ligeramente superior a lo reportado en la literatura.

Sin embargo, debemos considerar que nuestro hospital en un sitio de referencia tercer nivel, por lo que este aumento en la incidencia puede ser esperado.

Al igual que en la población general que padece resistencia a la insulina los pilares en el tratamiento son los sensibilizadores de insulina, dieta y ejercicio, en la paciente ginecológica es similar. Por ejemplo la metformina produce tasas de

ovulación de aproximadamente 34%, mas sin embargo, para una adecuada respuesta ovulatoria y posterior éxito culminante en un embarazo depende de varios factores entre los que tenemos que interactuar, la dieta, el ejercicio o la actividad física

La literatura refiere tasas de ovulación reportadas en más del 90%; y las tasas de embarazo de 7.2% en la administración de metformina y a su vez esta tasa aumenta cuando se realiza tratamiento conjunto con citrato de clomifeno elevándose esta hasta 26.8%.

En nuestro estudio al evaluar la tasa de éxito considerando únicamente el uso de metformina fue del 20.4% similar a lo reportado en la literera mas sin embargo, en nuestra población no fue significativo estadísticamente, la tasa de éxito reportada por la dieta fue del 39.5%, aquellas en las cuales refirieron llevar el ejercicio fue del 37.8%, sin tener significancia estadística, al realizar el estudio comparativo entre los dos métodos de medición Homeostasis Model Assessment (Homa) y QUICKI encontramos por método HOMA 33% de pacientes con insulinoresistencia y por QUIKI 19.1%

En las pacientes con diagnostico de infertilidad, no se mostro una significancia estadística donde la metformina por si sola aumentara la tasa de embarazos, ya que no fue un factor determinante de esto, y se concluye que para desencadenar una adecuada ovulación en estas pacientes con insulinoresistencia además del factor farmacológico, consideramos la interacción de otros factores antes mencionados, como son la dieta, el ejercicio, y tratamiento específicos de causas indirectas de insulinoresistencia, además de otros factores involucrados y no cuantificables como son el estrés al que se es sometido la pareja por el factor tiempo y su principal afección que es la necesidad de concebir un hijo.

No encontramos significancias estadísticas entre las variables estudiadas y que el embarazo depende de la interacción de varios factores en conjunto para que este se lleve a cabo, por lo tanto no se descarta que la metformina sea un tratamiento estándar en el manejo de la insulinoresistencia.

## CONCLUSIONES

1. La presencia de resistencia a la insulina en nuestros pacientes fue de 31% lo que es similar a lo reportado en la literatura.
2. El tratamiento con metformina no explica estadísticamente la tasa de embarazos
3. La dieta es el factor que más significancia presento al comparar resistencia a la insulina, embarazo y dieta.
4. El comportamiento de los componentes para síndrome metabólico es similar a lo reportado en la literatura.
5. Se requiere de un estudio posterior que analice el momento de intervención así como el peso del manejo en medidas repetidas de valores bioquímicos, peso.

## BIBLIOGRAFIA

- 1• Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F, Mendieta-Azcona C, Botella-Carretero JI, Escobar-Morreale HF. 2007 Obesity is the major determinant of the abnormalities in blood pressure found in young women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2141-2148.
- 2• Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F, Botella-Carretero, J.I., Martínez-Bermejo E, Lasunción MA, Escobar-Morreale HF. 2007 Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2136-2140.
- 3• Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Sanchón R, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. 2007 The increased body iron stores of obese women with polycystic ovary syndrome are a consequence of insulin resistance and hyperinsulinism, and do not result from reduced menstrual losses. *Diabetes Care* 30: 2309-2313.
- 4• Luque-Ramírez M, Mendieta-Azcona C, Álvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. 2007 Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 22: 3197-3203.
- 5• Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F, Uriol Rivera M, Escobar-Morreale HF. 2008 Serum uric acid concentration as non-classic cardiovascular risk factor in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): effect of treatment with ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin. *Hum Reprod* Mar 27; [Epub ahead of print]
- 6• Luque-Ramírez M, Mendieta-Azcona C, Álvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. 2008 Effects of metformin versus ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate on ambulatory blood pressure monitoring and carotid intima-media thickness in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* (in press).
7. Consenso del Grupo de Trabajo de Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes, coordinado por el Prof. M. Serrano Ríos. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Clínica (Barc)*, Documentos, 2002.
8. Ferranini E, Andrea M. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 1998;16:895-906.
9. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
10. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation/NCD/NCS 1999; 2; 31-3.
11. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). The Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an

- alternative definition of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002 Nov;28 (5): 364-76.
12. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, Md: National Institutes of Health, Mayo 2001. NIH Publication 01- 3670. Publicado en *JAMA* 2001; 285 (19):2486-97.
  13. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Finding From The National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287 (3):356-9.
  14. Pereira MA, Jacobs DR, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy Consumption, Obesity , and the insulin resistance syndrome in young adults: The CARDIA study. *JAMA* 2002; 16:2081-9.
  15. Federación Internacional de Diabetes (IDF). Nueva definición mundial del Síndrome Metabólico. Presentado en una conferencia de prensa durante el primer Congreso Internacional sobre "Pre-diabetes" y el Síndrome Metabólico; 2005; Abril 14; Berlín, Alemania.
  16. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001; 250 (2): 105-20.
  17. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288 (21): 2709-16.
  18. Isomma B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lathi K, Nissen M, Taskinene MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
  19. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heskia S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988 – 1994. *Arch Intern Med* 2003;163 (4): 427-36.
  20. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Manag Care* 2002;8 (Suppl. 11): S283-292.
  21. Medicina Interna de México. Utilidad de los criterios del NCEP y de la FID del Síndrome Metabólico para detectar resistencia a la insulina evaluada por QUIKI, marzo-abril 2009. Vol. 25
  22. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
  23. Maiques Galán A. Valoración del riesgo cardiovascular. ¿Qué tabla utilizar?. *Atención Primaria* 2003; 32 (10): 586-9.
  24. Wood D, De Backe G, Faegerman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the

Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.

25. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation 1991; 83 (1): 356- 62.