

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL GENERAL TACUBA

Efecto de la disminución del porcentaje de grasa corporal sobre la resistencia a la insulina

Estudio propositivo de tipo exploratorio con diseño
prospectivo y seguimiento longitudinal

Tesis que para obtener el grado de
especialista en Medicina Interna, presenta el
doctor Luis Fernando Aguirre Covarrubias

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Resumen

Antecedentes: la obesidad es un problema de salud pública con claras repercusiones sobre el desarrollo de enfermedades, principalmente diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, con influencia sobre la mortalidad mediada por complicaciones cardiovasculares y relacionada con el estado de resistencia a la insulina. La influencia que el cambio en la composición corporal tiene sobre este estado de resistencia hormonal, es el motivo de la presente investigación.

Material y métodos: fueron incluidos pacientes con sobrepeso u obesidad a quienes se distribuyó de manera aleatoria y ciega a uno de dos grupos de tratamiento con una dieta cetogénica modificada o una dieta con distribución tradicional del aporte de macronutrientes, evaluándose el cambio en el peso, índice de masa corporal, y el porcentaje neto de grasa de manera quincenal y la variación de las concentraciones promedios de glucosa, insulina y lípidos al inicio y a los tres y seis meses del seguimiento. El índice HOMA para valorar el estado de resistencia a la insulina se determinó con base en los valores de glucosa e insulina obtenidos.

Resultados: se incluyeron 63 pacientes en total, 31 de los cuales eran sujetos del género femenino. El tipo de dieta implantado no tuvo ningún efecto sobre la pérdida ponderal total al final de los seis meses de seguimiento, pero el grupo tratado con una dieta cetogénica tuvo una mayor pérdida de tejido graso en comparación con el grupo al que se le dio una dieta con distribución tradicional. Además, el cambio en el porcentaje de grasa, pero no la pérdida ponderal total ni el cambio del índice de masa corporal, mostró una relación directa y con significación estadística con respecto a la corrección del estado de resistencia a la insulina. Con respecto al perfil de lípidos, los pacientes en el grupo tratado con una dieta cetogénica tuvieron un incremento de la concentración de colesterol total y su fracción LDL durante el desarrollo de la investigación, pero el efecto neto sobre el riesgo cardiovascular fue benéfico al disminuir de manera significativa su concentración e incrementar la de la fracción HDL al final del periodo de seguimiento y en comparación con el grupo de control.

Conclusiones: la modificación del porcentaje de grasa corporal a través de la implantación de una dieta cetogénica modificada tuvo influencia positiva sobre la resistencia a la insulina.

Abstract

Background: obesity is a public health problem with clear implications on disease development; especially type 2 diabetes mellitus and hypertension. Its influence on cardiovascular mortality is related with insulin resistance state. The relationship between body composition change and insulin resistance is investigated in the present article.

Materials and methods: overweight or obese patients were included in the present investigation and they were randomized to one of two treatment groups with a normal distribution diet or a ketogenic diet. Change in body weight, body mass index and fat percentage was evaluated every two weeks and HOMA index was calculated based on glucose and insulin values obtained at three and six months after beginning.

Results: 63 patients were included in the investigation, 31 of whom were female subjects. The type of implanted diet had no effect on total weight at the end of the six-month follow-up, but the group treated with a ketogenic diet had greater loss of fat tissue compared with the group treated with normal diet. In addition, change in fat percentage, but not total weight loss or body mass index change, had direct relationship and statistical significance regarding the correction of the state of insulin resistance. With regard to lipid profile, patients in the group treated with a ketogenic diet had an increased concentration of total cholesterol and LDL cholesterol during the investigation. Total cholesterol and LDL cholesterol decrease significantly and HDL cholesterol increase significantly at the end of follow-up period.

Conclusions: change in body fat percentage through a modified ketogenic diet had positive influence on insulin resistance.

Introducción

La resistencia a la insulina es un estado de incapacidad parcial de los tejidos a la acción de concentraciones normales de la hormona en la circulación,¹ y su importancia radica en la relación que tiene con el desarrollo del síndrome metabólico.²

Las primeras observaciones que condujeron a su descripción permitieron establecer una clara relación epidemiológica entre su frecuencia y la prevalencia de la obesidad y, en la actualidad, se piensa que el mecanismo final por el que la obesidad conduce al desarrollo de la resistencia periférica a la acción de la insulina depende de una alteración de las vías de señalización intracelular que siguen al acoplamiento de la hormona con su receptor.³

El efecto neto de la toxicidad celular derivada de la exposición persistente a altas concentraciones de glucosa y ácidos grasos en cuanto al defecto primario que conduce al estado de resistencia a la insulina no ha sido esclarecido,³ aunque el efecto de los ácidos grasos libres y de los ácidos grasos no esterificados procedentes tanto de la alimentación como del metabolismo del tejido adiposo constitucional constituye en la actualidad un punto central de investigación, en cuanto a su influencia en la perpetuación del daño responsable del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, los otros componentes del síndrome metabólico y las complicaciones relacionadas con su progreso.^{4,5}

La obesidad, por lo tanto, es el eje alrededor del que se construye la espiral ascendente cuyo cenit lo constituye la expresión del síndrome metabólico como manifestación final de la resistencia a la insulina que, al mismo tiempo, es capaz de iniciar, agravar y perpetuar la acumulación corporal de grasa.⁶⁻⁸

La relación entre resistencia a la insulina, hiperinsulinismo y obesidad, clasificada con base en el índice de masa corporal, es bien conocida y ampliamente aceptada; sin embargo, el advenimiento de las modernas técnicas de imagen ha permitido distinguir con claridad y de manera objetiva la existencia de dos compartimentos distintos de grasa corporal: el intraabdominal y el subcutáneo.⁹ Además de estos compartimentos que dependen de la densidad local de adipocitos, recientemente ha sido descrita la acumulación ectópica de tejido adiposo, principalmente en hígado y tejido muscular esquelético, a la que se ha relacionado con la consecución del defecto primario productor del estado de resistencia a la insulina.¹⁰

A pesar de esta nueva concepción multidimensional de la acumulación corporal de grasa, en la actualidad se considera que el porcentaje de grasa corporal y su distribución en función de la localización del tejido adiposo, que refleja su disponibilidad para ser metabolizada, constituye una medida con una relación más clara con respecto a la gravedad de la resistencia tisular a la acción de la insulina, aun y cuando no se ha llegado a un consenso en lo que respecta a la importancia relativa de los depósitos intraabdominal y subcutáneo por separado,¹¹⁻¹⁷ aunque parece ser

que la pérdida de grasa a partir del depósito intraabdominal tiene mayor efecto sobre la resistencia a la insulina.^{18,20}

La relación entre el porcentaje de grasa corporal con la resistencia tisular a la acción de la insulina y el desarrollo de las complicaciones derivadas de su progresión, principalmente en lo que se refiere a la aterosclerosis acelerada, son independientes del género, la edad y la gravedad de la obesidad,¹⁸ con base en lo que se han diseñado distintas estrategias orientadas a facilitar la pérdida ponderal para medir su efecto neto extendido en el función del tiempo.²¹

Las investigaciones realizadas al respecto, han concluido que la pérdida ponderal sostenida de entre 10 y 16% del peso basal, disminuye la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2,¹⁹ pero no de otras condiciones relacionadas con la resistencia tisular a la acción de la insulina y el hiperinsulinismo compensatorio, principalmente en cuanto a la hipertensión arterial sistémica se refiere.^{20,22} Estos resultados, junto con los reportados en cuanto a la influencia que la composición de la dieta tiene sobre el perfil de lípidos,²³ ha conducido a las autoridades ha recomendar el uso de dietas bajas en grasas como tratamiento del sobrepeso y la obesidad,²⁴ aun y cuando el resultado es discreto y habitualmente transitorio.²⁵

En pacientes con hipertensión arterial sistémica, sin embargo, se ha encontrado una clara relación entre el cambio del porcentaje corporal de grasa, evaluado mediante el cambio en el índice cintura-cadera, y las lecturas de hipertensión arterial.²⁶⁻²⁸ Además, en pacientes jóvenes con obesidad, la grasa corporal constituye el principal factor de riesgo para la pérdida de la regulación nocturna de las cifras de tensión arterial y su evolución a la hipertensión arterial sostenida.²⁹⁻³³

La obesidad, por lo tanto, se ha convertido en un problema de salud pública debido a su prevalencia en aumento, en todo el mundo,^{34,35} y ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud como una enfermedad crónica, distinguida por el incremento de la grasa corporal relacionada con un aumento concomitante del riesgo para la salud.³⁶ En América Latina, se calcula que tiene una prevalencia de 40% en las mujeres y de 20% en los hombres.³⁷ La obesidad se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares, cáncer, osteoartritis y muchas otras enfermedades que deterioran de manera significativa la calidad de vida e incrementan los gastos en material de salud pública.³⁸ Numerosos estudios prospectivos han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo independiente para la morbilidad y mortalidad cardiovascular.³⁹

Por otro lado, la obesidad por sí misma es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de otros factores de riesgo como hiperinsulinismo debido a resistencia a la insulina, intolerancia basal y postprandial a la glucosa, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia.⁴⁰

Además, el aumento del peso corporal se relaciona con un incremento en el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, y dicha asociación tiene una relación lineal

directa,⁴¹ al mismo tiempo que ha sido posible establecer una reducción del riesgo cardiovascular global con reducciones del peso corporal.⁴²

En este sentido, la pérdida ponderal lograda mediante la realización sostenida de ejercicio aeróbico ha demostrado mejorar la sensibilidad tisular a la acción de la insulina;⁴³⁻⁴⁶ sin embargo, el efecto de la pérdida ponderal obtenida a partir de la restricción calórica sobre la resistencia a la insulina no ha podido establecerse de manera categórica.^{43,47}

La presente investigación se diseñó para valorar el efecto neto del cambio en la composición corporal, debida al cambio del porcentaje individual de grasa, sobre la resistencia a la insulina valorada de acuerdo al índice HOMA.

Material y métodos

Universo: se incluyeron pacientes adultos jóvenes, procedentes de una población abierta, de uno u otro género, de entre 18 y 45 años de edad, con criterios diagnósticos de sobrepeso u obesidad, de acuerdo a la norma oficial vigente, a los que se les dio seguimiento durante un periodo de seis meses. Se excluyeron aquellos pacientes con al menos tres intentos fallidos de dieta en el último año, actualmente inscritos en un programa de ejercicio y en quienes se confirmó una causa secundaria de obesidad. Los pacientes con un tratamiento implantado que tenga influencia conocida sobre el síndrome metabólico también fueron excluidos.

Clínica de Obesidad: los sujetos incluidos en la presente investigación fueron valorados por el investigador principal, encargado de clasificar su estado nutricional y reconocer las enfermedades expresadas de manera concomitante o descubiertas mediante criterios de detección oportuna. Al principio del estudio y al final del tercer y sexto mes de seguimiento, a los pacientes se les realizaron los siguientes estudios de laboratorio: biometría hemática completa, glucemia e insulina en ayuno, urea, creatinina, electrolitos séricos, albúmina y un perfil de lípidos que incluyó la determinación de colesterol total y sus fracciones HDL y LDL, además de triacilglicéridos. Con los resultados de glucemia e insulinemia en ayuno, se determinó el índice HOMA IR.^{48,49} Las visitas de control se llevaron a cabo de manera quincenal, durante los seis meses que duró la presente investigación y en cada una de ellas se obtuvo el peso y el porcentaje de grasa corporal mediante el método de bioimpedancia eléctrica,⁵⁰ además de calcularse el índice de masa corporal.

Definiciones de corte: la prevalencia de factores de riesgo en cada paciente se obtuvo durante la realización de la historia clínica o durante la evaluación médica inicial. Se consideró hipertensión arterial a la tensión arterial diastólica mayor de 90 mmHg y/o tensión arterial sistólica mayor de 140 mmHg; dislipidemia al colesterol total mayor de 200 mg/dL y/o colesterol LDL mayor de 160 mg/dL y/o colesterol HDL menor de 35 mg/dL y/o triglicéridos mayor de 200 mg/dL. El diagnóstico de diabetes se consideró utilizando los criterios actuales de la American Diabetes Association y enfermedad coronaria se consideró en los pacientes con antecedentes de angina o infarto, cambios sugestivos en el electrocardiograma en reposo o con prueba de esfuerzo

diagnóstica. Se consideró hiperuricemia al ácido úrico plasmático mayor de 7 mg/dL; hiperinsulinemia a la insulina plasmática de ayuno mayor de 18 mcUI/mL e hipotiroidismo a los niveles plasmáticos de TSH mayores de 5 mcUI/mL y/o T4 libre menor de 0.8 mg/dL.

Tratamiento dietético: los individuos incluidos en la presente investigación fueron repartidos en dos grupo, cada uno con una intervención dietética distinta con un aporte calórico total de 1800 kcals., fraccionado en cuatro tomas. Uno de los dos grupos recibió una dieta cuya disposición de macronutrientes siguió la pauta actual de recomendación balanceada, distinguida por un aporte alto de hidratos de carbono y baja en grasa, mientras que el segundo grupo recibió una dieta cetogénica modificada, cuya matriz de origen y pauta de implantación están patentadas y fueron otorgadas por cortesía de Molde y Figura, S. A. de C. V. En ambos casos, los carbohidratos contenidos en la alimentación fueron predominantemente del tipo complejo.

Con base en el diseño del plan de alimentación, la nutrióloga del grupo elaboró minutas variadas y de acuerdo a los gustos de cada paciente, para facilitar la adherencia a la dieta que se controló mediante un registro diario de los tipos de alimentos ingeridos, el tamaño de las porciones y los horarios de alimentación.

Análisis estadístico: los resultados se reportan en sus valores promedio y su desviación estándar. La población se dividió en quintiles de acuerdo a la distribución del resultado del índice HOMA IR. El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba de la t de Student para muestras pareadas. El grado de asociación lineal entre las variables se determinó utilizando el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró estadísticamente significativo a todo valor de p menor o igual a 0.05

Resultados

Universo: se incluyeron en total a 63 pacientes, de los cuales 31 eran del género femenino. Dicha población fue repartida en dos grupos de tratamiento y la distribución final fue solo conocida por la nutrióloga. El primero de los grupos estuvo compuesto por 16 hombres y 16 mujeres, a quienes se les implantó un régimen dietético tradicional, y el segundo grupo lo integraron 15 mujeres y 16 hombres, a quienes se les implantó una dieta cetogénica modificada.

Las características basales de ambos grupos fueron similares y se encuentran expresadas en la tabla 1.

Efecto del tipo de dieta sobre la pérdida ponderal: aunque aparentemente la velocidad con la que el grupo en tratamiento con una dieta cetogénica modificada fue mayor, la tendencia en cuanto a su regresión lineal no resultó distinta de la misma para el grupo tratado con una dieta de composición tradicional. La diferencia de la variación ponderal final en ambos grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa (30.11 Kg contra 29.98 Kg, $p > 0.05$).

Efecto del tipo de dieta sobre el cambio en el índice de masa corporal: al menos hasta el punto de corte descrito en el protocolo de la presente investigación, la tendencia lineal entre el cambio del índice de masa corporal con respecto al tratamiento dietético implantado en cada grupo, no resultó estadísticamente distinto (10.97 Kg/m² contra 10.47 Kg/m², $p > 0.05$).

Efecto del tipo de dieta sobre el cambio en el porcentaje de grasa corporal: la implantación de la dieta cetogénica modificada tuvo influencia sobre la variación final de la pérdida porcentual de grasa con significación estadística (17.51% contra 10.95%, $r = 0.80$ y $p = 0.001$, con un valor α de 0.05). Además, dicha relación resultó positiva desde el primer punto de evaluación a los tres meses de implantado el tratamiento (11.70% contra 3.32%, $r = 0.92$ y $p = 0.0001$, con un valor α de 0.05) y el análisis de su tendencia, cuando se proyecta, muestra una desaceleración hacia el noveno mes, cuando la diferencia entre la variación promedio de ambos tratamientos permanece estable.

Efecto del tipo de dieta sobre la resistencia a la insulina: el índice HOMA IR es una medida diseñada para ponderar en vivo el índice de sensibilidad o resistencia a la acción de la hormona, y resulta de una comparación entre las concentraciones séricas de glucosa e insulina en ayuno. En este sentido, su variación depende del cambio en la concentración de estos elementos, observándose que su variación final tuvo una relación directa con el grado de obesidad en ambos grupos de tratamiento ($p < 0.05$) y entre ellos en función del tratamiento implantado (10.63 contra 1.95, $t = 6.59$ y $p = 0.01$, con un valor α de 0.05).

Relación entre la pérdida ponderal y el cambio en el índice de masa corporal con la resistencia a la insulina: la variación en cuanto a la pérdida ponderal y el cambio en el índice de masa corporal no mostraron diferencias con respecto a la dieta y la relación entre su variación con respecto al cambio del estado de resistencia fue negativa y sin significación estadística ($r = 0.45$ con un valor α de 0.05, $p > 0.05$).

Relación entre el cambio en el porcentaje de grasa corporal y la resistencia a la insulina: en el grupo de pacientes tratados con una dieta cetogénica modificada, la pérdida ponderal relacionada con el cambio en el porcentaje de grasa corporal tuvo una relación directa y estadísticamente significativa con la normalización del estado de resistencia a la insulina, de acuerdo a los valores del índice HOMA ($r = 0.76$ y $p = 0.001$, con un valor α de 0.05); sin embargo, la variación del estado de resistencia a la acción periférica de la insulina no tuvo una relación positiva, sino negativa, con respecto a la variación en el porcentaje corporal de grasa en el grupo de pacientes tratados con una dieta de composición tradicional.

Efecto del tipo de dieta sobre el perfil de lípidos: en cuanto al perfil de lípidos, el efecto de cada uno de los tratamientos ensayados se midió directamente al inicio, a la mitad y al final del periodo de seguimiento, encontrándose un incremento de su concentración sérica en el grupo tratado con una dieta cetogénica modificada, que tuvo influencia sobre el riesgo cardiovascular, en la segunda medición. Aunque no es posible determinar, debido al diseño de la presente investigación, si el incremento

máximo correspondió con el momento de tal medición, su variación con respecto al efecto del tratamiento con una dieta convencional tuvo valor estadístico (incremento de 27.9 mg/dL contra disminución de 7.08 mg/dL en cuanto a la cifra total de colesterol e incremento de 27.85 mg/dL contra disminución de 6.93 mg/dL en cuanto a la concentración de DLD, $p < 0.05$ en ambos casos). El estudio de su tendencia lineal calculada con base en la variación de su concentración al sexto mes de seguimiento, demuestra la temporalidad limitada de dicho aumento en el riesgo cardiovascular derivado del cambio en la concentración total de colesterol (disminución de 12.85 mg/dL contra 4.83 mg/dL, $p < 0.005$) y su fracción LDL (disminución de 18.15 mg/dL contra 4.75 mg/dL, $p < 0.0001$).

En cuanto al efecto de la dieta sobre la fracción HDL del colesterol, su concentración no mostró una variación significativa al final del periodo de seguimiento en el caso del grupo de pacientes con un tratamiento de distribución tradicional. En el caso de los pacientes tratados con una dieta cetogénica modificada, la variación final de su concentración y su cambio final con respecto al obtenido en el grupo de tratamiento alternativo, mostró una tendencia positiva y son significación estadística (aumento de 5.07 mg/dL contra disminución de 0.05 mg/dL, $r = 0.42$ y $p < 0.05$, con un valor α de 0.05).

Discusión

El tratamiento de la obesidad está dirigido fundamentalmente a la reducción del peso corporal y de los factores de riesgo asociados, por lo tanto el éxito debe evaluarse tanto desde el punto de vista ponderal como de los factores que aumentan el riesgo cardiovascular.

Además, el tratamiento utilizado para dicho fin tiene que analizar los factores de riesgo cardiovascular individuales de manera integral, a fin de proponer alternativas dirigidas a cambiar el estilo de vida en relación con aquellos factores que condujeron a la obesidad, de modo que resulte posible mantener el peso alcanzado con la implantación del tratamiento

Muchos esquemas de tratamiento han sido probados en todo el mundo, incluyendo la prescripción de medicamentos de diferentes clases terapéuticas, la inclusión a programas de ejercicio aeróbico y la modificación temporal del patrón de consumo calórico; sin embargo, poco se ha investigado sobre el ajuste de la distribución de los macronutrientes y, principalmente, sobre la modificación definitiva de la dieta considerada como equilibrada de acuerdo a las autoridades sanitarias y de agricultura de los Estados Unidos d Norteamérica. En ese sentido, la presente investigación explora el papel de la resistencia a la insulina como defecto primario en el continuo de la obesidad y plantea la posibilidad de corregir dicho estado con la implantación de una dieta cetogénica modificada que permita tanto la pérdida ponderal efectiva, como el cambio de los factores de riesgo cardiovascular.

En cuanto a las características basales de los pacientes, destacan un peso promedio inicial mayor de 90 Kg y un índice de masa corporal relacionado con obesidad de clase II. En ambos casos, el tratamiento condujo a una pérdida promedio mayor de 25 Kg de peso y una disminución promedio de 10 puntos en el IMC.

El tipo de tratamiento implantado no tuvo influencia sobre la pérdida ponderal total y, por lo tanto, tampoco lo tuvo sobre la variación del índice de masa corporal cuando se consideran ambos grupos de tratamiento en el punto final del estudio, aunque el tratamiento con una dieta cetogénica condujo a una mayor pérdida ponderal en los primeros meses del estudio. Este efecto neto neutro del tipo de dieta utilizado sobre la pérdida ponderal ha sido reportado por la mayoría de los investigadores. Sin embargo, la presente investigación encontró que en las personas en el grupo de tratamiento con una dieta cetogénica, la pérdida ponderal fue debida en su mayor parte a expensas de tejido graso, en comparación con el grupo de control. La diferencia entre el cambio del porcentaje de grasa corporal entre ambos grupos, tuvo valor estadístico.

El riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 aumenta en función del sobrepeso, medido mediante el cambio en el índice de masa corporal y la acumulación intraabdominal de grasa. La resistencia periférica a la acción de la insulina es especialmente en pacientes con aumento del perímetro abdominal y depende del incremento en la producción de insulina, lo que representa un claro riesgo en términos de enfermedades cardiovasculares y enfermedades crónicas que convergen en síndrome metabólico. A pesar de que no existe un punto de corte preciso para definir el estado de hiperinsulinemia, diferentes autores han utilizado valores entre 15 y 20 mcUI/mL como límite superior de la normalidad. La presente investigación encontró que 87% de los pacientes tuvieron concentraciones séricas de insulina en ayuno mayores de 18 mcUI/mL. Al dividir la población obesa en quintiles, se puede observar que más de la mayoría de los pacientes se concentran en los cuatro quintiles superiores con concentraciones de insulina mayores de 23 mcUI/mL, lo que concuerda con la acumulación de grasa intraabdominal. Diferentes investigadores han demostrado que la reducción de peso mejora la concentración de insulina y la resistencia tisular a su acción.

En el grupo de control, el estado de resistencia a la insulina no cambió al final del periodo de seguimiento, de acuerdo a la valoración en el índice HOMA. Cuando se analiza la tendencia del comportamiento de dicho grupo en cada punto de corte, se encuentra un incremento de la pérdida de tejido graso en la segunda mitad del estudio, pero dicha variación no tuvo influencia sobre la resistencia a la insulina aunque la pérdida ponderal se mantuvo constante. Este hallazgo puede ser consecuencia de la reducción calórica periódica que este grupo de tratamiento requirió para mantener constante la pérdida ponderal. En el grupo tratado con una dieta cetogénica, por otro lado, se encontraron reducciones significativas de las concentraciones séricas de glucosa e insulina, cuya variación se reflejó en el valor final del índice HOMA en ambos puntos de corte de la presente investigación. La influencia de este cambio sobre la velocidad de la pérdida ponderal puede estar afectada por el incremento de la concentración sérica de lípidos, de acuerdo a las observaciones publicadas recientemente.

Aunque es posible concluir que el tipo de dieta en cuanto a la distribución de macronutrientes tiene influencia sobre el estado de resistencia a la insulina, es conveniente distinguir el efecto de la medicación hipolipemiante sobre el beneficio final mediante el análisis de subgrupos que, en la presente investigación no se reporta.

El tratamiento hipolipemiante tuvo que implantarse en un número significativamente mayor de pacientes en el grupo con tratamiento activo que en el de control, incluso cuando la mayoría de los investigadores han encontrado que la alteración del perfil de lípidos es transitoria y, a los seis meses, no tiene ninguna influencia sobre el riesgo cardiovascular.# El uso de sibutramina fue mayor en el caso del grupo de control, aunque la diferencia final no tuvo significación estadística.

Con base en la importancia que la resistencia a la insulina tiene sobre el desarrollo de enfermedades crónicas y degenerativas que convergen en un incremento del riesgo cardiovascular, debe considerarse la implantación de tratamientos que, además de considerar la pérdida ponderal como meta, aseguren la corrección metabólica subyacente a modo de que el efecto neto en cuanto al peso y el riesgo puedan mantenerse fácilmente. En este sentido, la implantación de la dieta cetogénica utilizada en la presente investigación resulta una alternativa de tratamiento eficaz y segura, aunque es necesario comprobar este dicho mediante su implantación a una población numéricamente mayor y distinguir el efecto de la medicación hipolipemiante sobre el beneficio final.

Tablas y figuras

Tabla 1: distribución de las características basales en ambos grupos de tratamiento

Dieta cetogénica (n=31)		Dieta tradicional (n=32)
26.4±1.0	Edad (años)	26.38±1.0
94.06±1.14	Peso (Kg)	94.2±0.94
1.65±0.008	Talla (m)	1.66±0.008
36.4±0.33	Grasa corporal (%)	35.83±0.64
34.46±0.33	IMC (Kg/m ²)	33.78±0.33
105.06±0.70	Glucosa (mg/dL)	104.87±0.74
29.93±0.42	Insulina (mcUI/L)	29.87±0.38
3.9±0.06	HOMA	3.87±0.05
215±2.45	Colesterol total (mg/dL)	216.22±2.5
40.23±0.34	HDL (mg/dL)	40.29±0.36
175±2.48	LDL (mg/dL)	175.93±2.52
226.63±1.58	Triglicéridos (mg/dL)	225.32±1.54

Tabla 2: promedio y variación final de los factores antropométricos y metabólicos

Dieta cetogénica (n=31)		Dieta tradicional (n=32)
63.95 (-30.11)	Edad (años)	64.22 (-29.98)
23.49 (-10.97)	Peso (Kg)	23.31 (-10.47)
18.89 (-17.51)	Talla (m)	24.88 (-10.95)
87.4 (-17.66)	Grasa corporal (%)	98.2 (-6.67)
19.3 (-10.63)	IMC (Kg/m ²)	27.92 (-1.95)
2.4 (-1.5)	Glucosa (mg/dL)	3.6 (-0.27)
202.15 (-12.85)	Insulina (mcUI/L)	211.39 (-4.83)
45.3 (5.07)	HOMA	40.24 (-0.05)
156.85 (-18.15)	Colesterol total (mg/dL)	171.15 (-4.78)
222.3 (-4.33)	HDL (mg/dL)	230.19 (4.87)

63.95 (-30.11)	LDL (mg/dL)	64.22 (-29.98)
23.49 (-10.97)	Triglicéridos (mg/dL)	23.31 (-10.47)

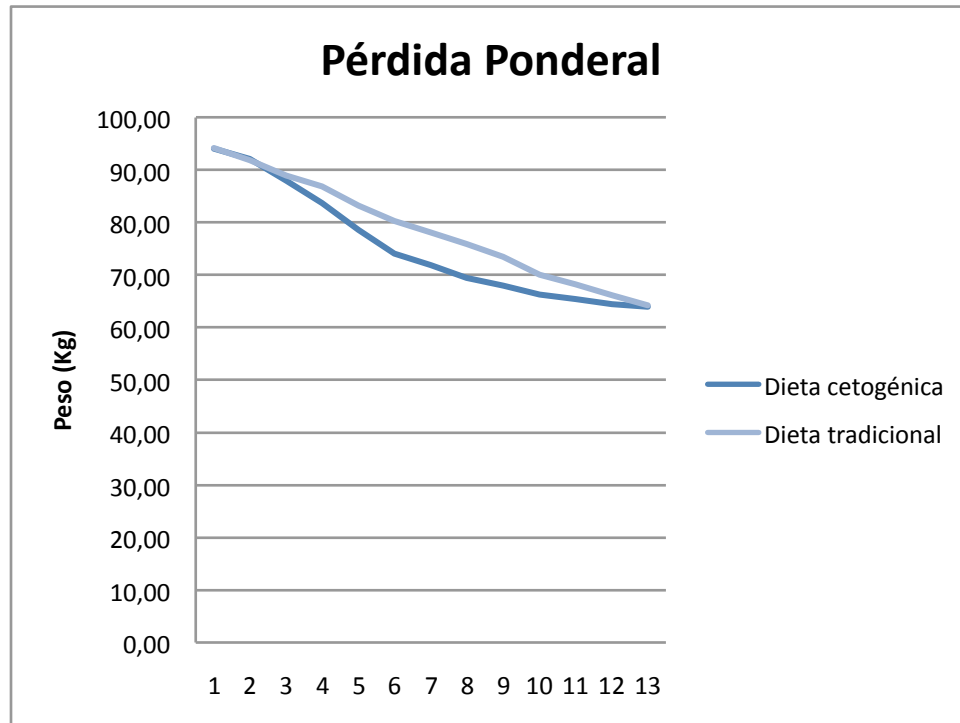


Figura 1: efecto del tratamiento sobre la pérdida ponderal

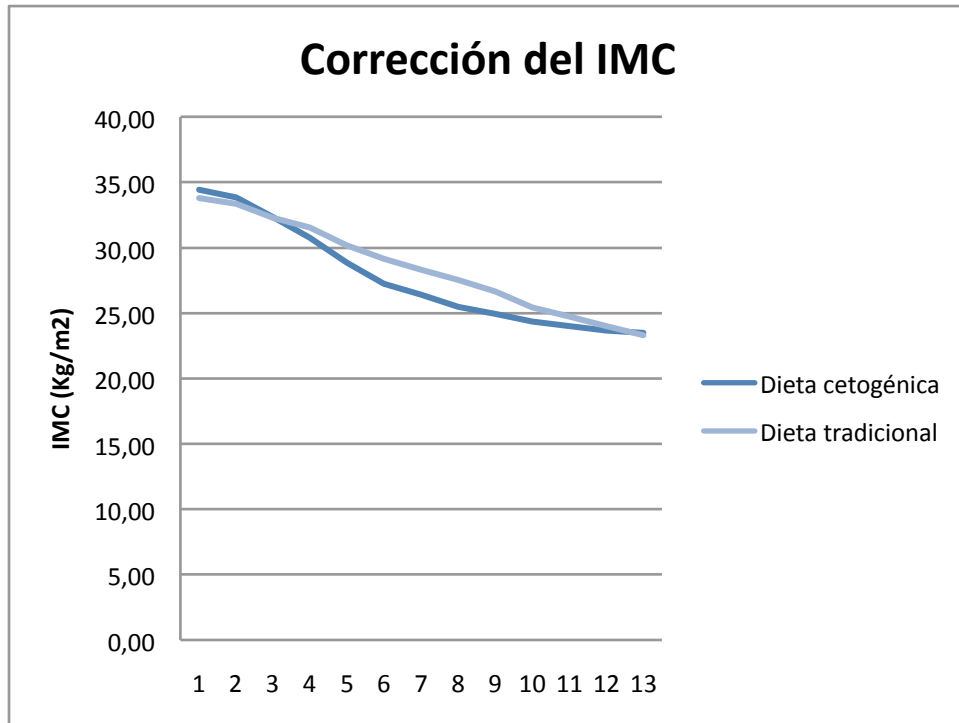


Figura 2: efecto del tratamiento sobre la corrección del índice de masa corporal



Figura 3: efecto del tratamiento sobre la variación del porcentaje de grasa corporal

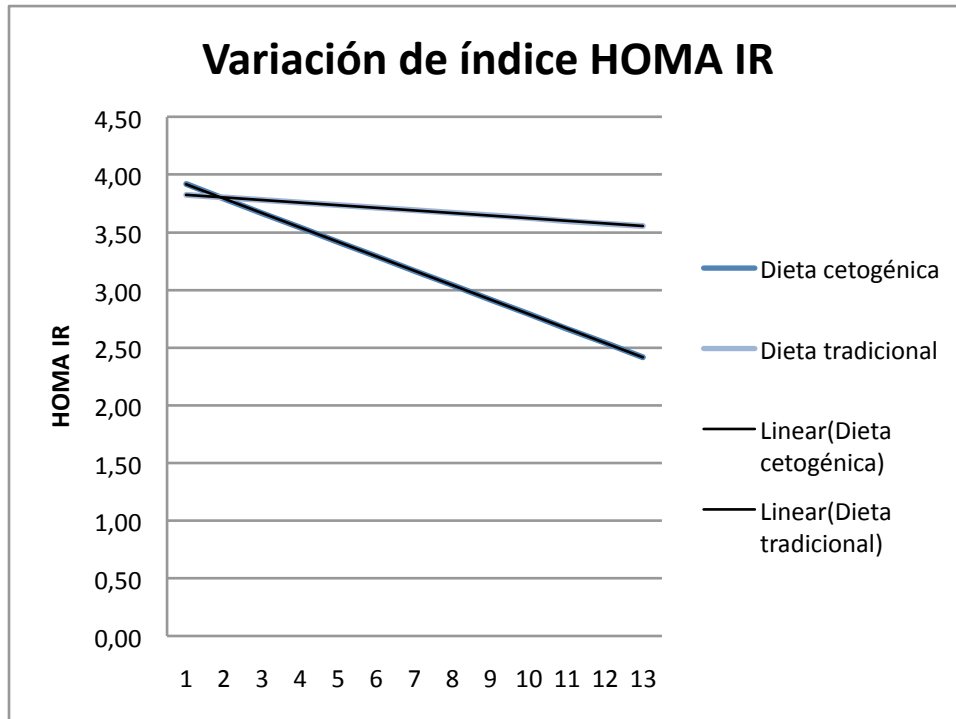


Figura 4: efecto del tratamiento sobre la resistencia a la insulina según la variación del índice HOMA

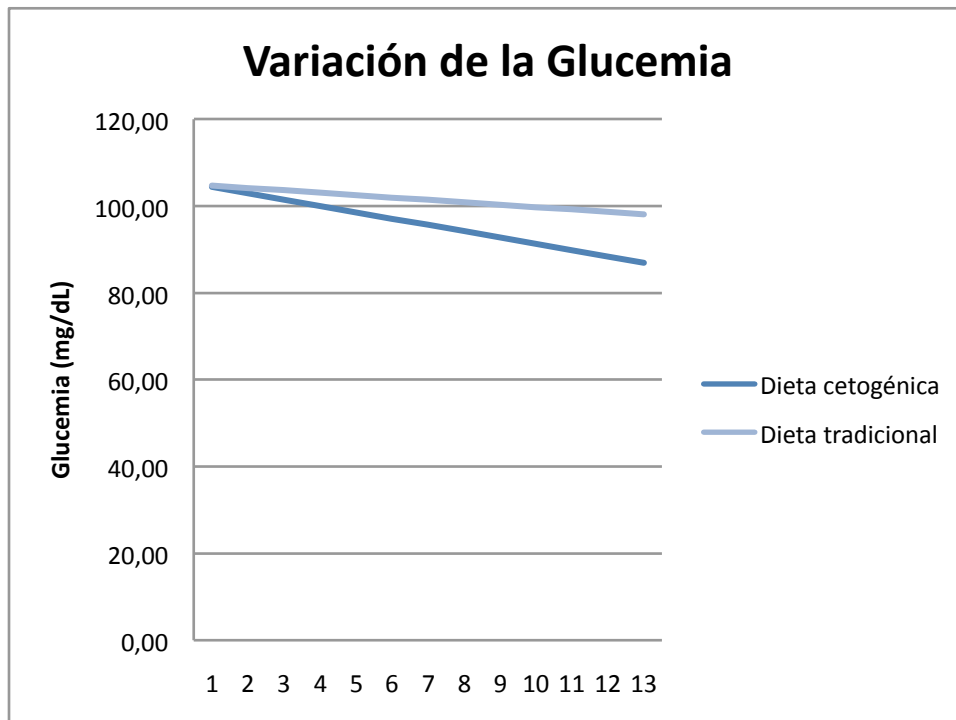


Figura 5: efecto del tratamiento sobre el promedio de la glucemia en ayuno

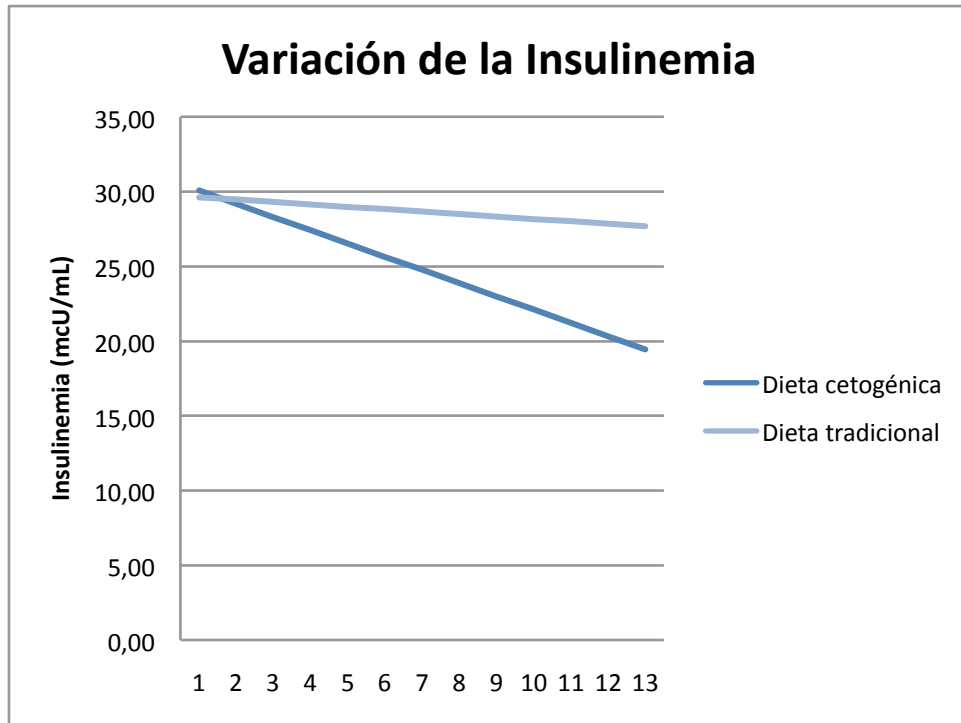


Figura 6: efecto del tratamiento sobre el promedio de la concentración sérica de insulina en ayuno

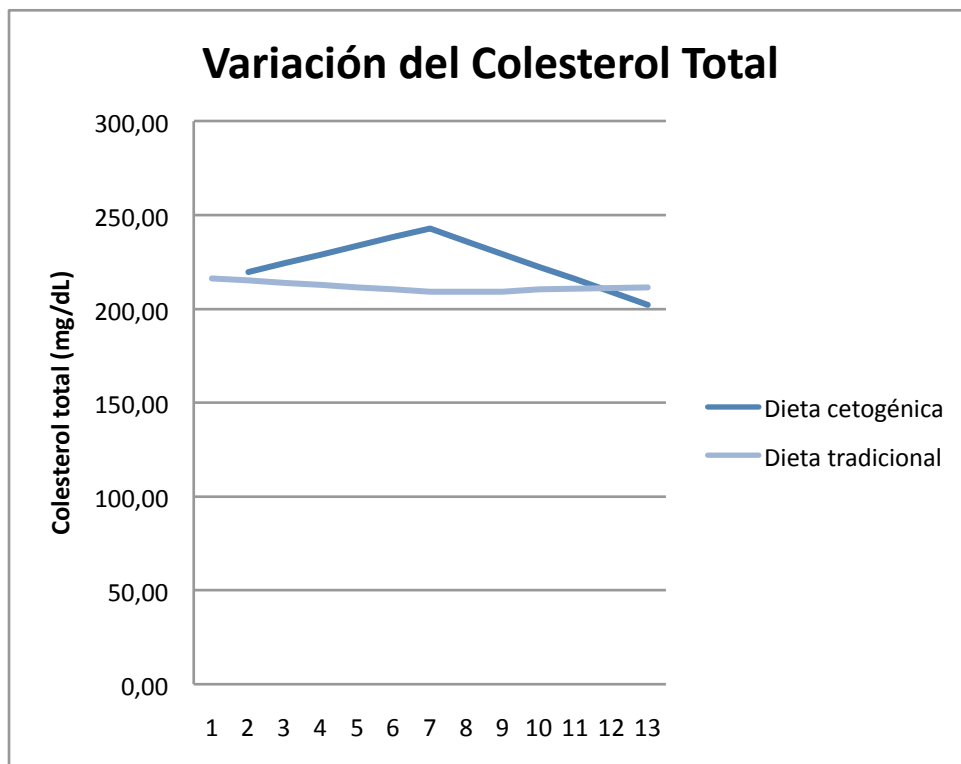


Figura 7: efecto del tratamiento sobre la concentración sérica de colesterol total

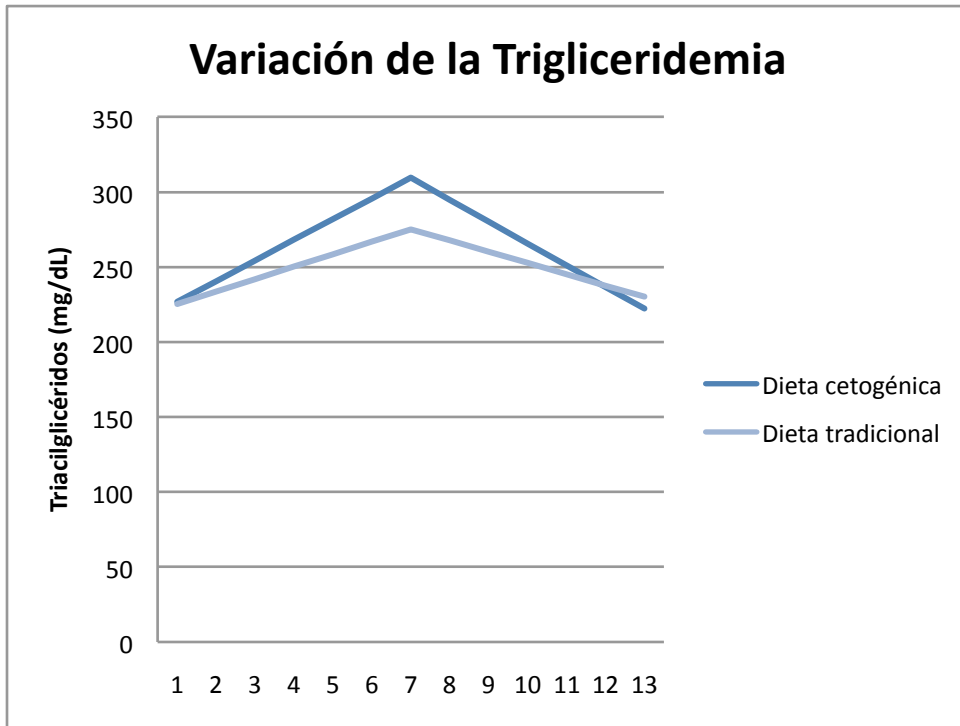


Figura 8: efecto del tratamiento sobre la concentración sérica de triglicéridos

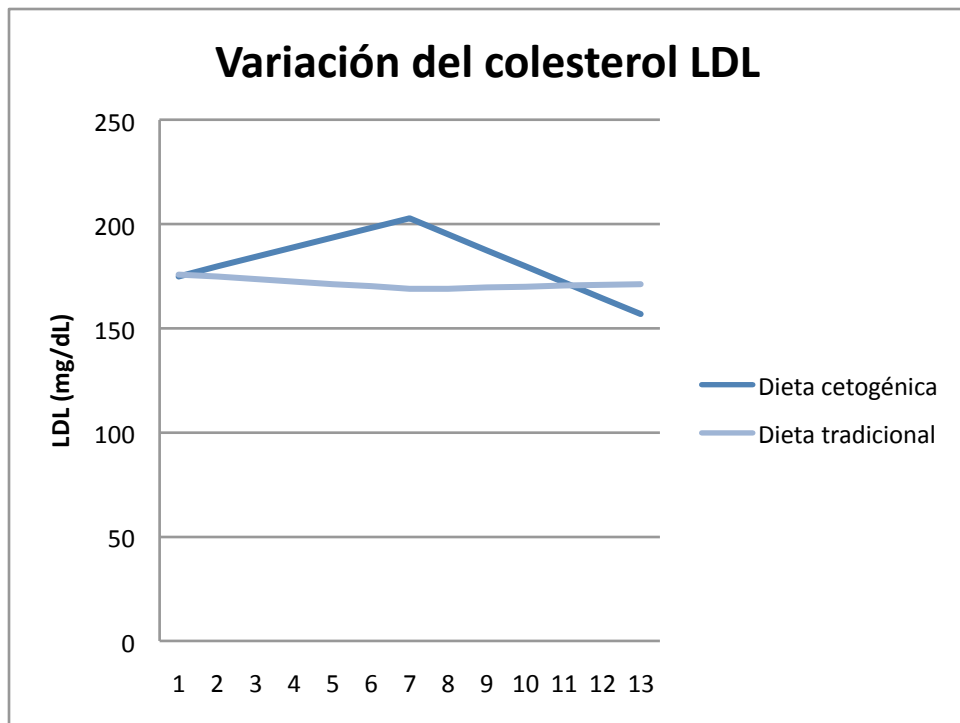


Figura 9: efecto del tratamiento sobre la concentración sérica de la fracción LDL

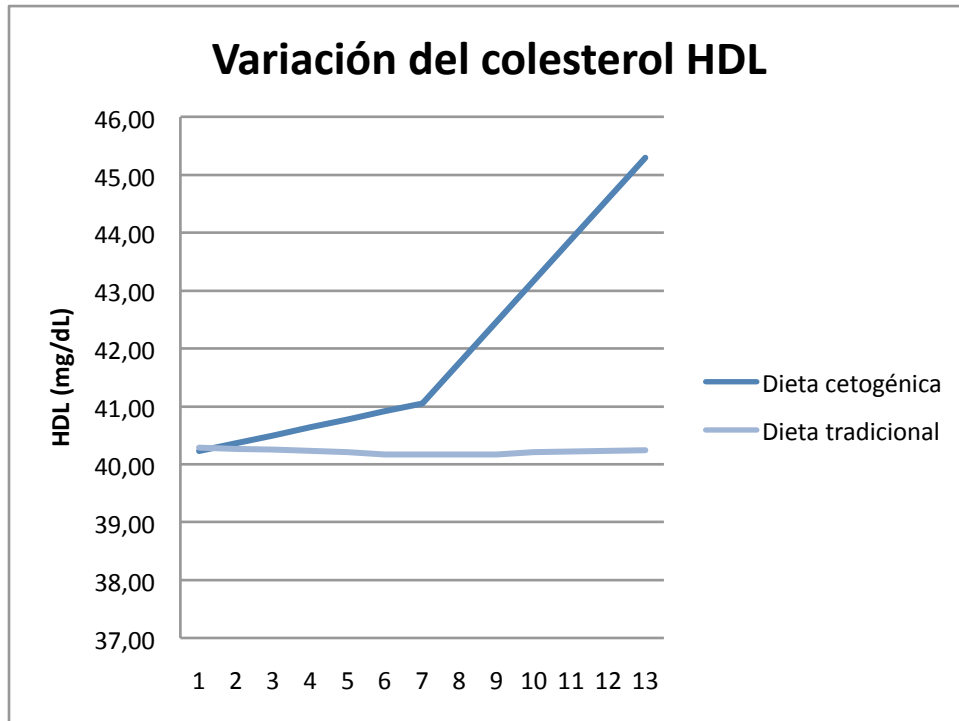


Figura 10: efecto del tratamiento sobre la concentración sérica de HDL

Referencias

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:S42-7.
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
3. Montecuco F, Steffens S, Mach F. Insulin resistance: a proinflammatory state mediated by lipid-induced signaling dysfunction and involved in atherosclerotic plaque instability. *Mediators Inflamm* 2008;8:767-77.
4. Randle PJ, Garland CN, Hales CN. The glucose fatty acids cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;281:785-9.
5. Krebs M, Krssak P, Nowotny P. Free fatty acids inhibit the glucose-stimulated increase of intramuscular glucose-6-phosphate concentration in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2153-60.
6. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and acid uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
7. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-260.
8. Martyn JA, Kaneki M, Yasuhara S. Obesity-induced insulin resistance and hyperglycemia: etiologic factors and molecular mechanism. *Anesthesiology* 2008;109:137-48.
9. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J. The concurrent accumulation of intraabdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations. Distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002;51:1005-15.
10. vanHerpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol Behav* 2008;94:231-41.
11. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987;36:54-9.
12. Despres JP, Nadeu A, Tremblay A. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 1989;38:304-9.
13. Park KS, Rhee BD, Lee KU. Intraabdominal fat is associated with decreased insulin sensitivity in healthy young men. *Metabolism* 1991;40:600-3.
14. Abate N, Garg A, Pesshock RM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995;96:88-98.
15. Albu JB, Murphy L, Frager DH. Visceral fat and race-dependent health risks in obese nondiabetic premenopausal women. *Diabetes* 1997;46:456-62.
16. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 1997;46:1579-85.

17. Rendell M, Hulthén UL, Tornquist C. Relationship between abdominal fat compartments and glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:744-9.
18. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozaire E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabet Rev* 2006;2:367-73.
19. Costacou T, Mayer-Davies TJ. Nutrition and prevention of type 2 diabetes. *Annu Rev Nutr* 2003;23:147-70.
20. Park HS, Lee K. Greater beneficial effects of visceral fat reduction compared with subcutaneous fat reduction on parameters of metabolic syndrome: a study of weight reduction programmes in subjects with visceral and subcutaneous obesity. *Diabet Med* 2005;22:266-72.
21. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav* 2008;94:206-18.
22. Gibson LJ, Peto J, Warren JM. Lack of evidence on diets for obesity for children: a systematic review. *Int J Epidemiol* 2006;35:1544-52.
23. Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med* 2002;113:S25-9.
24. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004;27:2067-73.
25. Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C. Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD003640.
26. McAuley K, Mann J. Nutritional determinants of insulin resistance. *J Lipid Res* 2006;47:1668-76.
27. Baxter AJ, Coyne T. Dietary patterns and metabolic syndrome: a review of epidemiological evidence. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15:134-42.
28. Feldeisen SE, Tucker KL. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metabol* 2007;32:46-60.
29. Redón J, Cea-Calvo L, Moreno B. Independent impact of obesity and fat distribution in hypertension prevalence and control in the elderly. *J Hypertens* 2006;26:1757-64.
30. Turconi G, Maccarini L, Bazzano R. Overweight and blood-pressure: results of examination of a selected group of adolescents in northern Italy. *Public Health Nutr* 2008;11:905-13.
31. Pierce GL, Beske SD, Lawson BR. Weight loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and older overweight/obese adults. *Hypertension* 2008;51:72-9.
32. Shuger SL, Sui X, Church TS. Body mass index as a predictor of hypertension incidence among initially healthy normotensive women. *Am J Hypertens* 2008;21:613-9.
33. Chie CL, Iso H, Yamagishi K. Body fat distribution and the risk of hypertension and diabetes among Japanese men and women. *Hypertens Res* 2008;31:851-7.
34. WHO. MONICA project: risk factors. *Int J Epidemiology* 1989;18:S46-S55.
35. Rozowski J, Moreno M. Effect of westernization of nutritional habits on obesity in Latin America: recommendations for the Region. En: Bendich A, Deckelbaum RJ,

- eds. Preventive Nutrition: The Comprehensive Guide for Health Professionals. Totowa, NJ. Humana Press Inc 1997;487-504.
36. WHO. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on Obesity. Geneva. World Health Organization 1998;1-16.
 37. Rozowski J. Prevalencia de obesidad en Chile. Boletín de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile 1997; 26:5-9.
 38. Bray G. Coherent, preventive and management strategies for obesity. En: Chadwick DJ, Cardew GC, eds. The origins and consequences of obesity. Chichester, Wiley. Humana Press Inc 1996; 228-54.
 39. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 years follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 1983;67:968-77.
 40. Modan M, Halkin H, Almog S. Hyperinsulinaemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. J Clin Invest 1985;75:809-17.
 41. Walter HT. Height, weight and mortality: the Norwegian experience. Acta Med Scand 1984;678:S1-55.
 42. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. Int J Obesity 1992;16:397-415.
 43. Solomon TP, Sistrun SN, Krishnan RK. Exercise and diet enhance fat oxidation and reduce insulin resistance in older obese adults. J Appl Physiol. 2008 May;104(5):1313-9.
 44. Winnick JJ, Gaillard T, Schuster DP. Resistance training differentially affects weight loss and glucose metabolism of White and African American patients with type 2 diabetes mellitus. Ethn Dis. 2008 Spring;18(2):152-6.
 45. Winnick JJ, Sherman WM, Habash DL. Short-term aerobic exercise training in obese humans with type 2 diabetes mellitus improves whole-body insulin sensitivity through gains in peripheral, not hepatic insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Mar;93(3):771-8.
 46. Bloem CJ, Chang AM. Short-term exercise improves beta-cell function and insulin resistance in older people with impaired glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Feb;93(2):387-92.
 47. Wycherley TP, Brinkworth GD, Noakes M. Effect of caloric restriction with and without exercise training on oxidative stress and endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2008;99:14-21.
 48. Velasco CA, Cole HS, Camerini-Dávalos PA. Radioimmunoassay of insulin. Clin Chem 1974;20:700-2.
 49. Muniyappa R, Lee S, Chen H. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations and appropriate usage. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008;294:15-26.
 50. Murgatroyd PR, Shetty PS, Prentice AM. Techniques for the measurement of human energy expenditure: a practical guide. Int J Obesity 1993;17:549-68.

Índice

Resumen	2
Introducción	4
Material y Métodos	6
Resultados	7
Discusión	9
Tablas y Figuras	12
Referencias	18

Índice

I. Resumen	2
II. Introducción	4
III. Material y Métodos	6
IV. Resultados	7
V. Discusión	9
VI. Tablas y Figuras	12
VII. Referencias	19

Resumen

Antecedentes: la obesidad es un problema de salud pública con claras repercusiones sobre el desarrollo de enfermedades, principalmente diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, con influencia sobre la mortalidad mediada por complicaciones cardiovasculares y relacionada con el estado de resistencia a la insulina. La influencia que el cambio en la composición corporal tiene sobre este estado de resistencia hormonal, es el motivo de la presente investigación.

Material y métodos: fueron incluidos pacientes con sobrepeso u obesidad a quienes se distribuyó de manera aleatoria y ciega a uno de dos grupos de tratamiento con una dieta cetogénica modificada o una dieta con distribución tradicional del aporte de macronutrientes, evaluándose el cambio en el peso, índice de masa corporal, y el porcentaje neto de grasa de manera quincenal y la variación de las concentraciones promedios de glucosa, insulina y lípidos al inicio y a los tres y seis meses del seguimiento. El índice HOMA para valorar el estado de resistencia a la insulina se determinó con base en los valores de glucosa e insulina obtenidos.

Resultados: se incluyeron 63 pacientes en total, 31 de los cuales eran sujetos del género femenino. El tipo de dieta implantado no tuvo ningún efecto sobre la pérdida ponderal total al final de los seis meses de seguimiento, pero el grupo tratado con una dieta cetogénica tuvo una mayor pérdida de tejido graso en comparación con el grupo al que se le dio una dieta con distribución tradicional. Además, el cambio en el porcentaje de grasa, pero no la pérdida ponderal total ni el cambio del índice de masa corporal, mostró una relación directa y con significación estadística con respecto a la corrección del estado de resistencia a la insulina. Con respecto al perfil de lípidos, los pacientes en el grupo tratado con una dieta cetogénica tuvieron un incremento de la concentración de colesterol total y su fracción LDL durante el desarrollo de la investigación, pero el efecto neto sobre el riesgo cardiovascular fue benéfico al disminuir de manera significativa su concentración e incrementar la de la fracción HDL al final del periodo de seguimiento y en comparación con el grupo de control.

Conclusiones: la modificación del porcentaje de grasa corporal a través de la implantación de una dieta cetogénica modificada tuvo influencia positiva sobre la resistencia a la insulina.

Abstract

Background: obesity is a public health problem with clear implications on disease development; especially type 2 diabetes mellitus and hypertension. Its influence on cardiovascular mortality is related with insulin resistance state. The relationship between body composition change and insulin resistance is investigated in the present article.

Materials and methods: overweight or obese patients were included in the present investigation and they were randomized to one of two treatment groups with a normal distribution diet or a ketogenic diet. Change in body weight, body mass index and fat percentage was evaluated every two weeks and HOMA index was calculated based on glucose and insulin values obtained at three and six months after beginning.

Results: 63 patients were included in the investigation, 31 of whom were female subjects. The type of implanted diet had no effect on total weight at the end of the six-month follow-up, but the group treated with a ketogenic diet had greater loss of fat tissue compared with the group treated with normal diet. In addition, change in fat percentage, but not total weight loss or body mass index change, had direct relationship and statistical significance regarding the correction of the state of insulin resistance. With regard to lipid profile, patients in the group treated with a ketogenic diet had an increased concentration of total cholesterol and LDL cholesterol during the investigation. Total cholesterol and LDL cholesterol decrease significantly and HDL cholesterol increase significantly at the end of follow-up period.

Conclusions: change in body fat percentage through a modified ketogenic diet had positive influence on insulin resistance.

Introducción

La resistencia a la insulina es un estado de incapacidad parcial de los tejidos a la acción de concentraciones normales de la hormona en la circulación,¹ y su importancia radica en la relación que tiene con el desarrollo del síndrome metabólico.²

Las primeras observaciones que condujeron a su descripción permitieron establecer una clara relación epidemiológica entre su frecuencia y la prevalencia de la obesidad y, en la actualidad, se piensa que el mecanismo final por el que la obesidad conduce al desarrollo de la resistencia periférica a la acción de la insulina depende de una alteración de las vías de señalización intracelular que siguen al acoplamiento de la hormona con su receptor.³

El efecto neto de la toxicidad celular derivada de la exposición persistente a altas concentraciones de glucosa y ácidos grasos en cuanto al defecto primario que conduce al estado de resistencia a la insulina no ha sido esclarecido,³ aunque el efecto de los ácidos grasos libres y de los ácidos grasos no esterificados procedentes tanto de la alimentación como del metabolismo del tejido adiposo constitucional constituye en la actualidad un punto central de investigación, en cuanto a su influencia en la perpetuación del daño responsable del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, los otros componentes del síndrome metabólico y las complicaciones relacionadas con su progreso.^{4,5}

La obesidad, por lo tanto, es el eje alrededor del que se construye la espiral ascendente cuyo cenit lo constituye la expresión del síndrome metabólico como manifestación final de la resistencia a la insulina que, al mismo tiempo, es capaz de iniciar, agravar y perpetuar la acumulación corporal de grasa.⁶⁻⁸

La relación entre resistencia a la insulina, hiperinsulinismo y obesidad, clasificada con base en el índice de masa corporal, es bien conocida y ampliamente aceptada; sin embargo, el advenimiento de las modernas técnicas de imagen ha permitido distinguir con claridad y de manera objetiva la existencia de dos compartimentos distintos de grasa corporal: el intraabdominal y el subcutáneo.⁹ Además de estos compartimentos que dependen de la densidad local de adipocitos, recientemente ha sido descrita la acumulación ectópica de tejido adiposo, principalmente en hígado y tejido muscular esquelético, a la que se ha relacionado con la consecución del defecto primario productor del estado de resistencia a la insulina.¹⁰

A pesar de esta nueva concepción multidimensional de la acumulación corporal de grasa, en la actualidad se considera que el porcentaje de grasa corporal y su distribución en función de la localización del tejido adiposo, que refleja su disponibilidad para ser metabolizada, constituye una medida con una relación más clara con respecto a la gravedad de la resistencia tisular a la acción de la insulina, aun y cuando no se ha llegado a un consenso en lo que respecta a la importancia relativa de los depósitos intraabdominal y subcutáneo por separado,¹¹⁻¹⁷ aunque parece ser que la pérdida de grasa a partir del depósito intraabdominal tiene mayor efecto sobre la resistencia a la insulina.^{18,20}

La relación entre el porcentaje de grasa corporal con la resistencia tisular a la acción de la insulina y el desarrollo de las complicaciones derivadas de su

progresión, principalmente en lo que se refiere a la aterosclerosis acelerada, son independientes del género, la edad y la gravedad de la obesidad,¹⁸ con base en lo que se han diseñado distintas estrategias orientadas a facilitar la pérdida ponderal para medir su efecto neto extendido en el función del tiempo.²¹

Las investigaciones realizadas al respecto, han concluido que la pérdida ponderal sostenida de entre 10 y 16% del peso basal, disminuye la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2,¹⁹ pero no de otras condiciones relacionadas con la resistencia tisular a la acción de la insulina y el hiperinsulinismo compensatorio, principalmente en cuanto a la hipertensión arterial sistémica se refiere.^{20,22} Estos resultados, junto con los reportados en cuanto a la influencia que la composición de la dieta tiene sobre el perfil de lípidos,²³ ha conducido a las autoridades ha recomendar el uso de dietas bajas en grasas como tratamiento del sobrepeso y la obesidad,²⁴ aun y cuando el resultado es discreto y habitualmente transitorio.²⁵

En pacientes con hipertensión arterial sistémica, sin embargo, se ha encontrado una clara relación entre el cambio del porcentaje corporal de grasa, evaluado mediante el cambio en el índice cintura-cadera, y las lecturas de hipertensión arterial.²⁶⁻²⁸ Además, en pacientes jóvenes con obesidad, la grasa corporal constituye el principal factor de riesgo para la pérdida de la regulación nocturna de las cifras de tensión arterial y su evolución a la hipertensión arterial sostenida.²⁹⁻³³

La obesidad, por lo tanto, se ha convertido en un problema de salud pública debido a su prevalencia en aumento, en todo el mundo,^{34,35} y ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud como una enfermedad crónica, distinguida por el incremento de la grasa corporal relacionada con un aumento concomitante del riesgo para la salud.³⁶ En América Latina, se calcula que tiene una prevalencia de 40% en las mujeres y de 20% en los hombres.³⁷ La obesidad se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares, cáncer, osteoartritis y muchas otras enfermedades que deterioran de manera significativa la calidad de vida e incrementan los gastos en material de salud pública.³⁸ Numerosos estudios prospectivos han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo independiente para la morbilidad y mortalidad cardiovascular.³⁹

Por otro lado, la obesidad por sí misma es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de otros factores de riesgo como hiperinsulinismo debido a resistencia a la insulina, intolerancia basal y postprandial a la glucosa, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia.⁴⁰

Además, el aumento del peso corporal se relaciona con un incremento en el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, y dicha asociación tiene una relación lineal directa,⁴¹ al mismo tiempo que ha sido posible establecer una reducción del riesgo cardiovascular global con reducciones del peso corporal.⁴²

En este sentido, la pérdida ponderal lograda mediante la realización sostenida de ejercicio aeróbico ha demostrado mejorar la sensibilidad tisular a la acción de la insulina;⁴³⁻⁴⁶ sin embargo, el efecto de la pérdida ponderal obtenida a partir de la restricción calórica sobre la resistencia a la insulina no ha podido establecerse de manera categórica.^{43,47}

La presente investigación se diseñó para valorar el efecto neto del cambio en la composición corporal, debida al cambio del porcentaje individual de grasa, sobre la resistencia a la insulina valorada de acuerdo al índice HOMA.

Definición del problema

La resistencia a la insulina es un estado definido como la incapacidad parcial del organismo para responder normalmente a la acción de la insulina y está claramente relacionado con el sobrepeso y la obesidad.

La implantación de dietas de restricción calórica con una distribución tradicional en cuanto al porcentaje de los nutrientes que la componen, ofrece resultados variables en cuanto al porcentaje de peso perdido y su efecto sobre la incidencia de padecimientos relacionados con la resistencia a la insulina, principalmente diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica.

En la actualidad, los investigadores han encontrado que la disminución del porcentaje de grasa corporal y el cambio en su distribución guardan una relación más clara con la corrección de los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono y el desarrollo de hipertensión arterial sistémica.

Antecedentes

La resistencia de los tejidos a la acción periférica de la insulina se considera el mecanismo principal que conduce a la manifestación de las alteraciones que componen el síndrome metabólico y su manifestación cardinal la constituye la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, cuya gravedad varía entre la alteración de la glucemia en ayuno y la diabetes mellitus tipo 2, y que se manifiesta de manera concomitante con un incremento en la concentración sanguínea de insulina.

La relación entre hiperinsulinismo, resistencia a la insulina y obesidad, clasificada con base en el índice de masa corporal, es bien conocida; sin embargo, más recientemente se ha encontrado que el porcentaje de grasa corporal y su distribución, que refleja su disponibilidad para metabolizarse, constituye una medida con una relación más clara con respecto a la gravedad de la resistencia tisular a la insulina.

Las investigaciones realizadas al respecto han concluido que la pérdida ponderal sostenida de entre 10 y 16% del peso basal se relaciona con una disminución de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 pero no de otras condiciones relacionadas con la resistencia tisular a la acción de la insulina y el hiperinsulinismo compensatorio, principalmente en cuanto a la hipertensión arterial sistémica.

En pacientes hipertensos, sin embargo, se ha encontrado una clara relación entre el cambio del porcentaje corporal de grasa, evaluado mediante el índice cintura-cadera, y las lecturas de tensión arterial. Además, se ha encontrado que en adolescentes obesos, la grasa corporal constituye el principal factor de riesgo para la pérdida de la regulación nocturna de las cifras de tensión arterial y su evolución a la hipertensión arterial sostenida.

En tanto que la pérdida ponderal lograda mediante la realización sostenida de ejercicio aeróbico ha demostrado mejorar la sensibilidad tisular a la insulina, los resultados de las investigaciones conducidas en cuanto al efecto de la pérdida ponderal mediante la restricción calórica sobre la resistencia a la insulina son contradictorios.

Sin embargo, el efecto neto del cambio en la composición corporal sobre la resistencia a la insulina no ha sido estudiado.

Objetivo general

Medir el efecto de la pérdida de tejido graso en pacientes con obesidad, sobre la resistencia a la insulina.

Hipótesis

La pérdida ponderal en cuanto al porcentaje de grasa corporal, mejora la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina.

Justificación

En tanto los avances de la ciencia han aumentado la expectativa de vida, la incidencia de enfermedades crónicas y degenerativas ha ido en aumento, principalmente de aquellas que guardan relación con el estilo de vida moderno.

De acuerdo al reporte de la Encuesta Nacional de Salud, ENSA 2000, 10.9% de la población mexicana mayor de 20 años tiene diabetes mellitus tipo 2, lo que correspondía a 5.1 millones de mexicanos, de los que 23% no sabe que la padecen.

Además, en México, la mortalidad relacionada con la diabetes ha mostrado un incremento sostenido durante los últimos años y en la actualidad corresponde a la primera causa de muerte en adultos.

El costo anual de la atención de un paciente diabético varía entre 1,960,000 y 4,150,000 pesos, que ascienden a un costo entre 6,860,000 y 14,525,000 pesos cuando se incluye el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las complicaciones causadas por la alteraciones microangiopáticas y macroangiopáticas.

La reducción de la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 entre 1.5% y 3% en los próximos tres años, evitaría su manifestación en 878,000 y 1,756,000 pacientes, lo que significaría un ahorro neto de al menos 7,251,000 pesos cada año.

La identificación de 3 millones de nuevos pacientes con alteración de la glucemia basal en ayuno, tendría un costo de 7 millones de pesos al año; sin embargo, su tratamiento y el retraso del desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, tendría un costo de 1,800 millones de pesos, lo que aún significaría un ahorro impresionante de recursos en el mediano y largo plazo.

En estos pacientes, el tratamiento pretende mejorar la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina mediante cambios en el estilo de vida, principalmente a través de la ejercitación aeróbica y la adecuación de la alimentación; sin embargo, en la mayoría de los casos se requiere la utilización de medicamentos, cuyo costo anual individual es de aproximadamente 750 pesos.

La identificación de acciones con influencia efectiva sobre la resistencia periférica a la insulina debe ser una prioridad, en tanto determine una disminución de las enfermedades de curso crónico y degenerativo relacionadas con su progresión.

Material y métodos

Universo: se incluyeron pacientes adultos jóvenes, procedentes de una población abierta, de uno u otro género, de entre 18 y 45 años de edad, con criterios diagnósticos de sobrepeso u obesidad, de acuerdo a la norma oficial vigente, a los que se les dio seguimiento durante un periodo de seis meses. Se excluyeron aquellos pacientes con al menos tres intentos fallidos de dieta en el último año, actualmente inscritos en un programa de ejercicio y en quienes se confirmó una causa secundaria de obesidad. Los pacientes con un tratamiento implantado que tenga influencia conocida sobre el síndrome metabólico también fueron excluidos.

Clínica de Obesidad: los sujetos incluidos en la presente investigación fueron valorados por el investigador principal, encargado de clasificar su estado nutricional y reconocer las enfermedades expresadas de manera concomitante o descubiertas mediante criterios de detección oportuna. Al principio del estudio y al final del tercer y sexto mes de seguimiento, a los pacientes se les realizaron los siguientes estudios de laboratorio: biometría hemática completa, glucemia e insulina en ayuno, urea, creatinina, electrolitos séricos, albúmina y un perfil de lípidos que incluyó la determinación de colesterol total y sus fracciones HDL y LDL, además de triacilglicéridos. Con los resultados de glucemia e insulinemia en ayuno, se determinó el índice HOMA IR.^{48,49} Las visitas de control se llevaron a cabo de manera quincenal, durante los seis meses que duró la presente investigación y en cada una de ellas se obtuvo el peso y el porcentaje de grasa corporal mediante de método de bioimpedancia eléctrica,⁵⁰ además de calcularse el índice de masa corporal.

Definiciones de corte: la prevalencia de factores de riesgo en cada paciente se obtuvo durante la realización de la historia clínica o durante la evaluación médica inicial. Se consideró hipertensión arterial a la tensión arterial diastólica mayor de 90 mmHg y/o tensión arterial sistólica mayor de 140 mmHg; dislipidemia al colesterol total mayor de 200 mg/dL y/o colesterol LDL mayor de 160 mg/dL y/o colesterol HDL menor de 35 mg/dL y/o triglicéridos mayor de 200 mg/dL. El diagnóstico de diabetes se consideró utilizando los criterios actuales de la American Diabetes Association y enfermedad coronaria se consideró en los pacientes con antecedentes de angina o infarto, cambios sugestivos en el electrocardiograma en reposo o con prueba de esfuerzo diagnóstica. Se consideró hiperuricemia al ácido úrico plasmático mayor de 7 mg/dL; hiperinsulinemia a la insulina plasmática de ayuno mayor de 18 mcUI/mL e hipotiroidismo a los niveles plasmáticos de TSH mayores de 5 mcUI/mL y/o T4 libre menor de 0.8 mg/dL.

Tratamiento dietético: los individuos incluidos en la presente investigación fueron repartidos en dos grupo, cada uno con una intervención dietética distinta con un aporte calórico total de 1800 kcaL., fraccionado en cuatro tomas. Uno de los dos grupos recibió una dieta cuya disposición de macronutrientes siguió la pauta actual de recomendación balanceada, distinguida por un aporte alto de hidratos de carbono y baja en grasa, mientras que el segundo grupo recibió una dieta cetogénica modificada, cuya matriz de origen y pauta de implantación están patentadas y fueron otorgadas por cortesía de Molde y Figura, S. A. de C. V. En ambos casos, los carbohidratos contenidos en la alimentación fueron predominantemente del tipo complejo.

Con base en el diseño del plan de alimentación, la nutrióloga del grupo elaboró minutas variadas y de acuerdo a los gustos de cada paciente, para facilitar la adherencia a la dieta que se controló mediante un registro diario de los tipos de alimentos ingeridos, el tamaño de las porciones y los horarios de alimentación.

Análisis estadístico: los resultados se reportan en sus valores promedio y su desviación estándar. La población se dividió en quintiles de acuerdo a la distribución del resultado del índice HOMA IR. El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba de la t de Student para muestras pareadas. El grado de asociación lineal entre las variables se determinó utilizando el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró estadísticamente significativo a todo valor de p menor o igual a 0.05

Resultados

Universo: se incluyeron en total a 63 pacientes, de los cuales 31 eran del género femenino. Dicha población fue repartida en dos grupos de tratamiento y la distribución final fue solo conocida por la nutrióloga. El primero de los grupos estuvo compuesto por 16 hombres y 16 mujeres, a quienes se les implantó un régimen dietético tradicional, y el segundo grupo lo integraron 15 mujeres y 16 hombres, a quienes se les implantó una dieta cetogénica modificada.

Las características basales de ambos grupos fueron similares y se encuentran expresadas en la tabla 1.

Efecto del tipo de dieta sobre la pérdida ponderal: aunque aparentemente la velocidad con la que el grupo en tratamiento con una dieta cetogénica modificada fue mayor, la tendencia en cuanto a su regresión lineal no resultó distinta de la misma para el grupo tratado con una dieta de composición tradicional. La diferencia de la variación ponderal final en ambos grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa (30.11 Kg contra 29.98 Kg, $p > 0.05$).

Efecto del tipo de dieta sobre el cambio en el índice de masa corporal: al menos hasta el punto de corte descrito en el protocolo de la presente investigación, la tendencia lineal entre el cambio del índice de masa corporal con respecto al tratamiento dietético implantado en cada grupo, no resultó estadísticamente distinto (10.97 Kg/m² contra 10.47 Kg/m², $p > 0.05$).

Efecto del tipo de dieta sobre el cambio en el porcentaje de grasa corporal: la implantación de la dieta cetogénica modificada tuvo influencia sobre la variación final de la pérdida porcentual de grasa con significación estadística (17.51% contra 10.95%, $r = 0.80$ y $p = 0.001$, con un valor α de 0.05). Además, dicha relación resultó positiva desde el primer punto de evaluación a los tres meses de implantado el tratamiento (11.70% contra 3.32%, $r = 0.92$ y $p = 0.0001$, con un valor α de 0.05) y el análisis de su tendencia, cuando se proyecta, muestra una desaceleración hacia el noveno mes, cuando la diferencia entre la variación promedio de ambos tratamientos permanece estable.

Efecto del tipo de dieta sobre la resistencia a la insulina: el índice HOMA IR es una medida diseñada para ponderar en vivo el índice de sensibilidad o resistencia a la acción de la hormona, y resulta de una comparación entre las concentraciones séricas de glucosa e insulina en ayuno. En este sentido, su variación depende del cambio en la concentración de estos elementos, observándose que su variación final tuvo una relación directa con el grado de obesidad en ambos grupos de tratamiento ($p < 0.05$) y entre ellos en función del tratamiento implantado (10.63 contra 1.95, $t = 6.59$ y $p = 0.01$, con un valor α de 0.05).

Relación entre la pérdida ponderal y el cambio en el índice de masa corporal con la resistencia a la insulina: la variación en cuanto a la pérdida ponderal y el cambio en el índice de masa corporal no mostraron diferencias con respecto a la dieta y la relación entre su variación con respecto al cambio del estado de resistencia fue negativa y sin significación estadística ($r = 0.45$ con un valor α de 0.05, $p > 0.05$).

Relación entre el cambio en el porcentaje de grasa corporal y la resistencia a la insulina: en el grupo de pacientes tratados con una dieta cetogénica modificada, la pérdida ponderal relacionada con el cambio en el porcentaje de grasa corporal tuvo una relación directa y estadísticamente significativa con la normalización del estado de resistencia a la insulina, de acuerdo a los valores del índice HOMA ($r=0.76$ y $p=0.001$, con un valor α de 0.05); sin embargo, la variación del estado de resistencia a la acción periférica de la insulina no tuvo una relación positiva, sino negativa, con respecto a la variación en el porcentaje corporal de grasa en el grupo de pacientes tratados con una dieta de composición tradicional.

Efecto del tipo de dieta sobre el perfil de lípidos: en cuanto al perfil de lípidos, el efecto de cada uno de los tratamientos ensayados se midió directamente al inicio, a la mitad y al final del periodo de seguimiento, encontrándose un incremento de su concentración sérica en el grupo tratado con una dieta cetogénica modificada, que tuvo influencia sobre el riesgo cardiovascular, en la segunda medición. Aunque no es posible determinar, debido al diseño de la presente investigación, si el incremento máximo correspondió con el momento de tal medición, su variación con respecto al efecto del tratamiento con una dieta convencional tuvo valor estadístico (incremento de 27.9 mg/dL contra disminución de 7.08 mg/dL en cuanto a la cifra total de colesterol e incremento de 27.85 mg/dL contra disminución de 6.93 mg/dL en cuanto a la concentración de DLD, $p<0.05$ en ambos casos). El estudio de su tendencia lineal calculada con base en la variación de su concentración al sexto mes de seguimiento, demuestra la temporalidad limitada de dicho aumento en el riesgo cardiovascular derivado del cambio en la concentración total de colesterol (disminución de 12.85 mg/dL contra 4.83 mg/dL, $p<0.005$) y su fracción LDL (disminución de 18.15 mg/dL contra 4.75 mg/dL, $p<0.0001$).

En cuanto al efecto de la dieta sobre la fracción HDL del colesterol, su concentración no mostró una variación significativa al final del periodo de seguimiento en el caso del grupo de pacientes con un tratamiento de distribución tradicional. En el caso de los pacientes tratados con una dieta cetogénica modificada, la variación final de su concentración y su cambio final con respecto al obtenido en el grupo de tratamiento alternativo, mostró una tendencia positiva y son significación estadística (aumento de 5.07 mg/dL contra disminución de 0.05 mg/dL, $r=0.42$ y $p<0.05$, con un valor α de 0.05).

Discusión

El tratamiento de la obesidad está dirigido fundamentalmente a la reducción del peso corporal y de los factores de riesgo asociados, por lo tanto el éxito debe evaluarse tanto desde el punto de vista ponderal como de los factores que aumentan el riesgo cardiovascular.

Además, el tratamiento utilizado para dicho fin tiene que analizar los factores de riesgo cardiovascular individuales de manera integral, a fin de proponer alternativas dirigidas a cambiar el estilo de vida en relación con aquellos factores que condujeron a la obesidad, de modo que resulte posible mantener el peso alcanzado con la implantación del tratamiento

Muchos esquemas de tratamiento han sido probados en todo el mundo, incluyendo la prescripción de medicamentos de diferentes clases terapéuticas, la inclusión de programas de ejercicio aeróbico y la modificación temporal del patrón de consumo calórico; sin embargo, poco se ha investigado sobre el ajuste de la distribución de los macronutrientes y, principalmente, sobre la modificación definitiva de la dieta considerada como equilibrada de acuerdo a las autoridades sanitarias y de agricultura de los Estados Unidos y Norteamérica. En ese sentido, la presente investigación explora el papel de la resistencia a la insulina como defecto primario en el continuo de la obesidad y plantea la posibilidad de corregir dicho estado con la implantación de una dieta cetogénica modificada que permita tanto la pérdida ponderal efectiva, como el cambio de los factores de riesgo cardiovascular.

En cuanto a las características basales de los pacientes, destacan un peso promedio inicial mayor de 90 Kg y un índice de masa corporal relacionado con obesidad de clase II. En ambos casos, el tratamiento condujo a una pérdida promedio mayor de 25 Kg de peso y una disminución promedio de 10 puntos en el IMC.

El tipo de tratamiento implantado no tuvo influencia sobre la pérdida ponderal total y, por lo tanto, tampoco lo tuvo sobre la variación del índice de masa corporal cuando se consideran ambos grupos de tratamiento en el punto final del estudio, aunque el tratamiento con una dieta cetogénica condujo a una mayor pérdida ponderal en los primeros meses del estudio. Este efecto neto neutro del tipo de dieta utilizado sobre la pérdida ponderal ha sido reportado por la mayoría de los investigadores. Sin embargo, la presente investigación encontró que en las personas en el grupo de tratamiento con una dieta cetogénica, la pérdida ponderal fue debida en su mayor parte a expensas de tejido graso, en comparación con el grupo de control. La diferencia entre el cambio del porcentaje de grasa corporal entre ambos grupos, tuvo valor estadístico.

El riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 aumenta en función del sobrepeso, medido mediante el cambio en el índice de masa corporal y la acumulación intraabdominal de grasa. La resistencia periférica a la acción de la insulina es especialmente en pacientes con aumento del perímetro abdominal y depende del incremento en la producción de insulina, lo que representa un claro riesgo en términos de enfermedades cardiovasculares y enfermedades crónicas que convergen en síndrome metabólico. A pesar de que no existe un punto de corte preciso para definir el estado de hiperinsulinemia, diferentes autores han utilizado valores entre 15 y 20 mcUI/mL como límite superior de la normalidad. La presente investigación encontró que 87% de los pacientes tuvieron concentraciones séricas de insulina en ayuno mayores de 18 mcUI/mL. Al dividir la población obesa en quintiles, se puede observar que más de la mayoría de los pacientes se concentran en los cuatro quintiles superiores con concentraciones de insulina mayores de 23 mcUI/mL, lo que concuerda con la acumulación de grasa intraabdominal. Diferentes investigadores han demostrado que la reducción de peso mejora la concentración de insulina y la resistencia tisular a su acción.

En el grupo de control, el estado de resistencia a la insulina no cambió al final del periodo de seguimiento, de acuerdo a la valoración en el índice HOMA. Cuando se analiza la tendencia del comportamiento de dicho grupo en cada punto de corte, se encuentra un incremento de la pérdida de tejido graso en la segunda mitad del

estudio, pero dicha variación no tuvo influencia sobre la resistencia a la insulina aunque la pérdida ponderal se mantuvo constante. Este hallazgo puede ser consecuencia de la reducción calórica periódica que este grupo de tratamiento requirió para mantener constante la pérdida ponderal. En el grupo tratado con una dieta cetogénica, por otro lado, se encontraron reducciones significativas de las concentraciones séricas de glucosa e insulina, cuya variación se reflejó en el valor final del índice HOMA en ambos puntos de corte de la presente investigación. La influencia de este cambio sobre la velocidad de la pérdida ponderal puede estar afectada por el incremento de la concentración sérica de lípidos, de acuerdo a las observaciones publicadas recientemente.

Aunque es posible concluir que el tipo de dieta en cuanto a la distribución de macronutrientes tiene influencia sobre el estado de resistencia a la insulina, es conveniente distinguir el efecto de la medicación hipolipemiente sobre el beneficio final mediante el análisis de subgrupos que, en la presente investigación no se reporta.

El tratamiento hipolipemiente tuvo que implantarse en un número significativamente mayor de pacientes en el grupo con tratamiento activo que en el de control, incluso cuando la mayoría de los investigadores han encontrado que la alteración del perfil de lípidos es transitoria y, a los seis meses, no tiene ninguna influencia sobre el riesgo cardiovascular. El uso de sibutramina fue mayor en el caso del grupo de control, aunque la diferencia final no tuvo significación estadística.

Conclusiones

Con base en la importancia que la resistencia a la insulina tiene sobre el desarrollo de enfermedades crónicas y degenerativas que convergen en un incremento del riesgo cardiovascular, debe considerarse la implantación de tratamientos que, además de considerar la pérdida ponderal como meta, aseguren la corrección metabólica subyacente a modo de que el efecto neto en cuanto al peso y el riesgo puedan mantenerse fácilmente. En este sentido, la implantación de la dieta cetogénica utilizada en la presente investigación resulta una alternativa de tratamiento eficaz y segura, aunque es necesario comprobar este dicho mediante su implantación a una población numéricamente mayor y distinguir el efecto de la medicación hipolipemiente sobre el beneficio final.

Tablas y figuras

Tabla 1: distribución de las características basales en ambos grupos de tratamiento		
Dieta cetogénica (n=31)		Dieta tradicional (n=32)
26.4±1.0	Edad (años)	26.38±1.0
94.06±1.14	Peso (Kg)	94.2±0.94
1.65±0.008	Talla (m)	1.66±0.008
36.4±0.33	Grasa corporal (%)	35.83±0.64
34.46±0.33	IMC (Kg/m ²)	33.78±0.33
105.06±0.70	Glucosa (mg/dL)	104.87±0.74
29.93±0.42	Insulina (mcUI/L)	29.87±0.38
3.9±0.06	HOMA	3.87±0.05
215±2.45	Colesterol total (mg/dL)	216.22±2.5
40.23±0.34	HDL (mg/dL)	40.29±0.36
175±2.48	LDL (mg/dL)	175.93±2.52
226.63±1.58	Triglicéridos (mg/dL)	225.32±1.54

Tabla 2: promedio y variación final de los factores antropométricos y metabólicos			
Dieta cetogénica (n=31)		Dieta tradicional (n=32)	
63.95 (-30.11)	Edad (años)	64.22 (-29.98)	
23.49 (-10.97)	Peso (Kg)	23.31 (-10.47)	
18.89 (-17.51)	Talla (m)	24.88 (-10.95)	
87.4 (-17.66)	Grasa corporal (%)	98.2 (-6.67)	
19.3 (-10.63)	IMC (Kg/m ²)	27.92 (-1.95)	
2.4 (-1.5)	Glucosa (mg/dL)	3.6 (-0.27)	
202.15 (-12.85)	Insulina (mcUI/L)	211.39 (-4.83)	
45.3 (5.07)	HOMA	40.24 (-0.05)	
156.85 (-18.15)	Colesterol total (mg/dL)	171.15 (-4.78)	
222.3 (-4.33)	HDL (mg/dL)	230.19 (4.87)	
63.95 (-30.11)	LDL (mg/dL)	64.22 (-29.98)	
23.49 (-10.97)	Triglicéridos (mg/dL)	23.31 (-10.47)	

Pérdida Ponderal

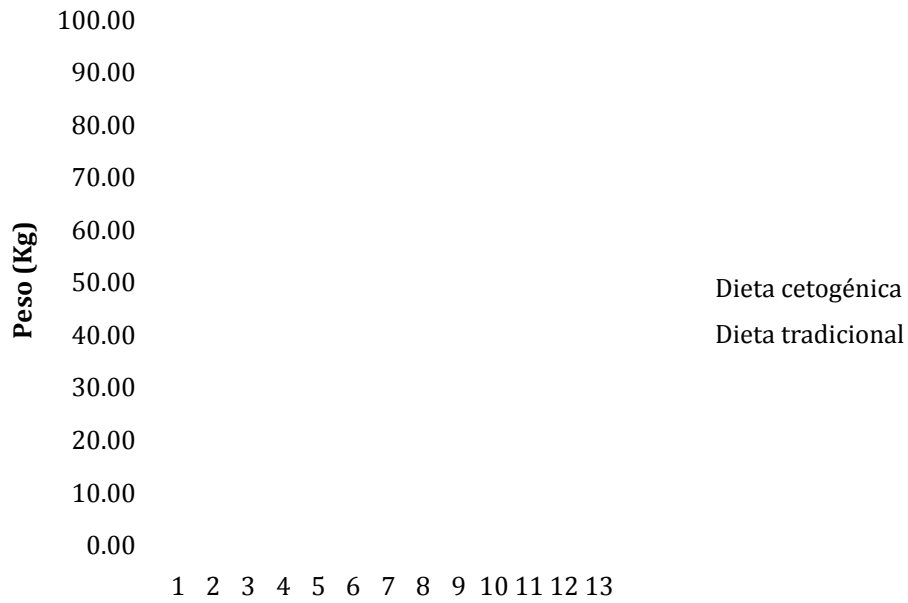


Figura 1: efecto del tratamiento sobre la pérdida ponderal

Corrección del IMC

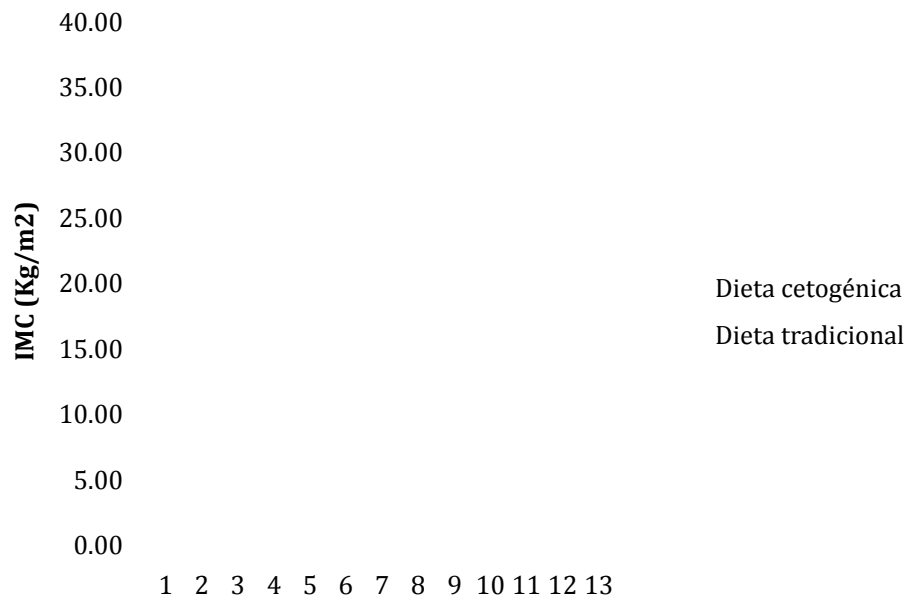


Figura 2: efecto del tratamiento sobre la corrección del índice de masa corporal

Variación de la Grasa Corporal



Figura 3: efecto del tratamiento sobre la variación del porcentaje de grasa corporal

Variación de índice HOMA IR

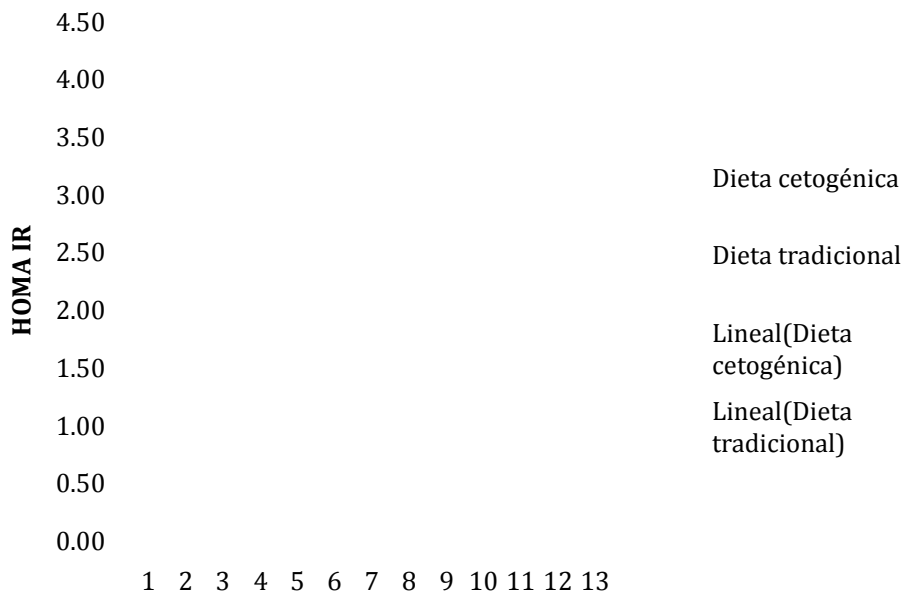


Figura 4: efecto del tratamiento sobre la resistencia a la insulina según la variación del índice HOMA

Variación de la Glucemia

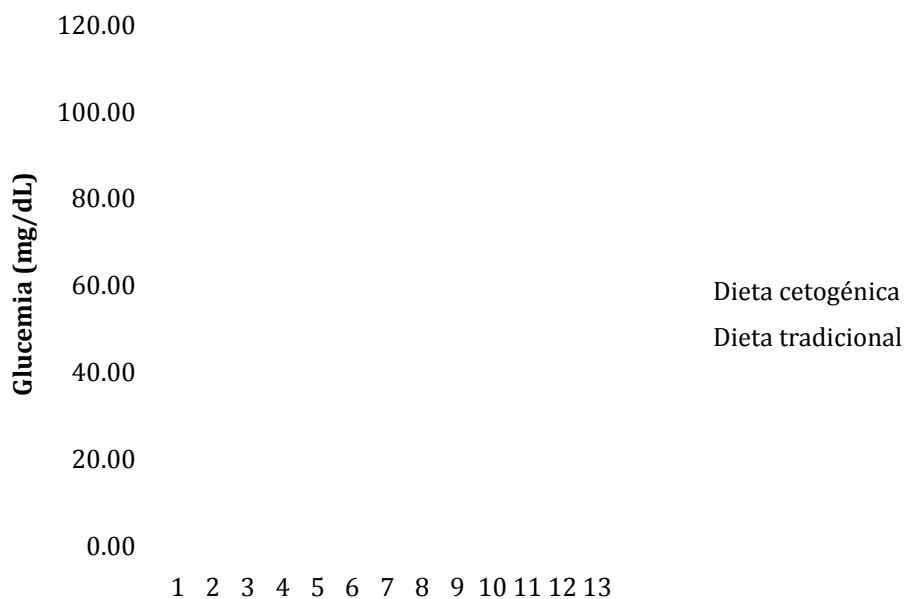


Figura 5: efecto del tratamiento sobre el promedio de la glucemia en ayuno

Variación de la Insulinemia



Figura 6: efecto del tratamiento sobre el promedio de la concentración sérica de insulina en ayuno

Variación del Colesterol Total

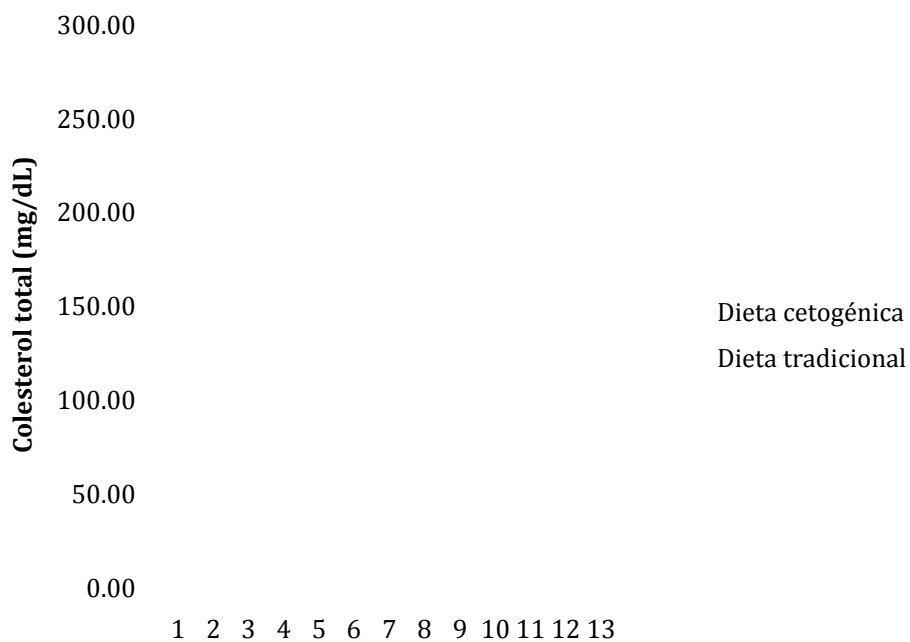


Figura 7: efecto del tratamiento sobre la concentración sérica de colesterol total

Variación de la Trigliceridemia



Figura 8: efecto del tratamiento sobre la concentración sérica de triglicéridos

Variación del colesterol LDL



Figura 9: efecto del tratamiento sobre la concentración sérica de la fracción LDL

Variación del colesterol HDL



Figura 10: efecto del tratamiento sobre la concentración sérica de HDL

Referencias

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:S42-7.
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
3. Montecucio F, Steffens S, Mach F. Insulin resistance: a proinflammatory state mediated by lipid-induced signaling dysfunction and involved in atherosclerotic plaque instability. *Mediators Inflamm* 2008;8:767-77.
4. Randle PJ, Garland CN, Hales CN. The glucose fatty acids cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;281:785-9.
5. Krebs M, Krssak P, Nowotny P. Free fatty acids inhibit the glucose-stimulated increase of intramuscular glucose-6-phosphate concentration in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2153-60.
6. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and acid uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
7. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-260.
8. Martyn JA, Kaneki M, Yasuhara S. Obesity-induced insulin resistance and hyperglycemia: etiologic factors and molecular mechanism. *Anesthesiology* 2008;109:137-48.
9. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J. The concurrent accumulation of intraabdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations. Distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002;51:1005-15.
10. vanHerpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol Behav* 2008;94:231-41.
11. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987;36:54-9.
12. Despres JP, Nadeu A, Tremblay A. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 1989;38:304-9.
13. Park KS, Rhee BD, Lee KU. Intraabdominal fat is associated with decreased insulin sensitivity in healthy young men. *Metabolism* 1991;40:600-3.
14. Abate N, Garg A, Pesshock RM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995;96:88-98.
15. Albu JB, Murphy L, Frager DH. Visceral fat and race-dependent health risks in obese nondiabetic premenopausal women. *Diabetes* 1997;46:456-62.
16. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 1997;46:1579-85.
17. Rendell M, Hulthen UL, Tornquist C. Relationship between abdominal fat compartments and glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:744-9.
18. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozaire E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabet Rev* 2006;2:367-73.

19. Costacou T, Mayer-Davies TJ. Nutrition and prevention of type 2 diabetes. *Annu Rev Nutr* 2003;23:147-70.
20. Park HS, Lee K. Greater beneficial effects of visceral fat reduction compared with subcutaneous fat reduction on parameters of metabolic syndrome: a study of weight reduction programmes in subjects with visceral and subcutaneous obesity. *Diabet Med* 2005;22:266-72.
21. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav* 2008;94:206-18.
22. Gibson LJ, Peto J, Warren JM. Lack of evidence on diets for obesity for children: a systematic review. *Int J Epidemiol* 2006;35:1544-52.
23. Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med* 2002;113:S25-9.
24. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004;27:2067-73.
25. Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C. Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD003640.
26. McAuley K, Mann J. Nutritional determinants of insulin resistance. *J Lipid Res* 2006;47:1668-76.
27. Baxter AJ, Coyne T. Dietary patterns and metabolic syndrome: a review of epidemiological evidence. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15:134-42.
28. Feldeisen SE, Tucker KL. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metabol* 2007;32:46-60.
29. Redón J, Cea-Calvo L, Moreno B. Independent impact of obesity and fat distribution in hypertension prevalence and control in the elderly. *J Hypertens* 2006;26:1757-64.
30. Turconi G, Maccarini L, Bazzano R. Overweight and blood-pressure: results of examination of a selected group of adolescents in northern Italy. *Public Health Nutr* 2008;11:905-13.
31. Pierce GL, Beske SD, Lawson BR. Weight loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and older overweight/obese adults. *Hypertension* 2008;51:72-9.
32. Shuger SL, Sui X, Church TS. Body mass index as a predictor of hypertension incidence among initially healthy normotensive women. *Am J Hypertens* 2008;21:613-9.
33. Chie CL, Iso H, Yamagishi K. Body fat distribution and the risk of hypertension and diabetes among Japanese men and women. *Hypertens Res* 2008;31:851-7.
34. WHO. MONICA project: risk factors. *Int J Epidemiology* 1989;18:S46-S55.
35. Rozowski J, Moreno M. Effect of westernization of nutritional habits on obesity in Latin America: recommendations for the Region. En: Bendich A, Deckelbaum RJ, eds. *Preventive Nutrition: The Comprehensive Guide for Health Professionals*. Totowa, NJ. Humana Press Inc 1997;487-504.
36. WHO. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on Obesity. Geneva. World Health Organization 1998;1-16.
37. Rozowski J. Prevalencia de obesidad en Chile. *Boletín de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile* 1997; 26:5-9.

38. Bray G. Coherent, preventive and management strategies for obesity. En: Chadwick DJ, Cardew GC, eds. The origins and consequences of obesity. Chichester, Wiley. Humana Press Inc 1996; 228-54.
39. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 years follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.
40. Modan M, Halkin H, Almog S. Hyperinsulinaemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-17.
41. Walter HT. Height, weight and mortality: the Norwegian experience. *Acta Med Scand* 1984;678:S1-55.
42. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obesity* 1992;16:397-415.
43. Solomon TP, Sistrun SN, Krishnan RK. Exercise and diet enhance fat oxidation and reduce insulin resistance in older obese adults. *J Appl Physiol*. 2008 May;104(5):1313-9.
44. Winnick JJ, Gaillard T, Schuster DP. Resistance training differentially affects weight loss and glucose metabolism of White and African American patients with type 2 diabetes mellitus. *Ethn Dis*. 2008 Spring;18(2):152-6.
45. Winnick JJ, Sherman WM, Habash DL. Short-term aerobic exercise training in obese humans with type 2 diabetes mellitus improves whole-body insulin sensitivity through gains in peripheral, not hepatic insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar;93(3):771-8.
46. Bloem CJ, Chang AM. Short-term exercise improves beta-cell function and insulin resistance in older people with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;93(2):387-92.
47. Wycherley TP, Brinkworth GD, Noakes M. Effect of caloric restriction with and without exercise training on oxidative stress and endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008;99:14-21.
48. Velasco CA, Cole HS, Camerini-Dávalos PA. Radioimmunoassay of insulin. *Clin Chem* 1974;20:700-2.
49. Muniyappa R, Lee S, Chen H. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:15-26.
50. Murgatroyd PR, Shetty PS, Prentice AM. Techniques for the measurement of human energy expenditure: a practical guide. *Int J Obesity* 1993;17:549-68.

Servicio de Medicina Interna
Hospital General Tacuba

PROT O C O L O

No. de Registro: _____

Efecto de la disminución del porcentaje neto de grasa corporal sobre la resistencia periférica a la insulina en adultos de una población abierta

Investigador principal:
Dr. Luis Fernando Aguirre Covarrubias
Médico residente aspirante al grado de especialista en Medicina Interna

1. Marco teórico

1.1. Definición del problema

La resistencia a la insulina es un estado definido como la incapacidad parcial del organismo para responder normalmente a la acción de la insulina y está claramente relacionado con el sobrepeso y la obesidad.

La implantación de dietas de restricción calórica con una distribución tradicional en cuanto al porcentaje de los nutrientes que la componen, ofrece resultados variables en cuanto al porcentaje de peso perdido y su efecto sobre la incidencia de padecimientos relacionados con la resistencia a la insulina, principalmente diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica.

En la actualidad, los investigadores han encontrado que la disminución del porcentaje de grasa corporal y el cambio en su distribución guardan una relación más clara con la corrección de los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono y el desarrollo de hipertensión arterial sistémica.

1.2. Hipótesis

La pérdida ponderal en cuanto al porcentaje de grasa corporal, mejora la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina.

1.3. Antecedentes

La resistencia de los tejidos a la acción periférica de la insulina se considera el mecanismo principal que conduce a la manifestación de las alteraciones que componen el síndrome metabólico y su manifestación cardinal la constituye la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, cuya gravedad varía entre la alteración de la glucemia en ayuno y la diabetes mellitus tipo 2, y que se manifiesta de manera concomitante con un incremento en la concentración sanguínea de insulina.

La relación entre hiperinsulinismo, resistencia a la insulina y obesidad, clasificada con base en el índice de masa corporal, es bien conocida; sin embargo, más recientemente se ha encontrado que el porcentaje de grasa corporal y su distribución, que refleja su disponibilidad para metabolizarse, constituye una medida con una relación más clara con respecto a la gravedad de la resistencia tisular a la insulina.

Las investigaciones realizadas al respecto han concluido que la pérdida ponderal sostenida de entre 10 y 16% del peso basal se relaciona con una disminución de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 pero no de otras condiciones relacionadas con la resistencia tisular a la acción de la insulina y el hiperinsulinismo compensatorio, principalmente en cuanto a la hipertensión arterial sistémica.

En pacientes hipertensos, sin embargo, se ha encontrado una clara relación entre el cambio del porcentaje corporal de grasa, evaluado mediante el índice cintura-cadera, y las lecturas de tensión arterial. Además, se ha encontrado que en adolescentes obesos, la grasa corporal constituye el principal factor de riesgo para la pérdida de la regulación nocturna de las cifras de tensión arterial y su evolución a la hipertensión arterial sostenida.

En tanto que la pérdida ponderal lograda mediante la realización sostenida de ejercicio aeróbico ha demostrado mejorar la sensibilidad tisular a la insulina, los resultados de las investigaciones conducidas en cuanto al efecto de la pérdida ponderal mediante la restricción calórica sobre la resistencia a la insulina son contradictorios.

Sin embargo, el efecto neto del cambio en la composición corporal sobre la resistencia a la insulina no ha sido estudiado.

1.4. Objetivo general

Medir el efecto de la pérdida de tejido graso en pacientes con obesidad, sobre la resistencia a la insulina.

1.5. Justificación

En tanto los avances de la ciencia han aumentado la expectativa de vida, la incidencia de enfermedades crónicas y degenerativas ha ido en aumento, principalmente de aquellas que guardan relación con el estilo de vida moderno.

De acuerdo al reporte de la Encuesta Nacional de Salud, ENSA 2000, 10.9% de la población mexicana mayor de 20 años tiene diabetes mellitus tipo 2, lo que correspondía a 5.1 millones de mexicanos, de los que 23% no sabe que la padecen.

Además, en México, la mortalidad relacionada con la diabetes ha mostrado un incremento sostenido durante los últimos años y en la actualidad corresponde a la primera causa de muerte en adultos.

El costo anual de la atención de un paciente diabético varía entre 1,960,000 y 4,150,000 pesos, que ascienden a un costo entre 6,860,000 y 14,525,000 pesos cuando se incluye el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las complicaciones causadas por la alteraciones microangiopáticas y macroangiopáticas.

La reducción de la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 entre 1.5% y 3% en los próximos tres años, evitaría su manifestación en 878,000 y 1,756,000 pacientes, lo que significaría un ahorro neto de al menos 7,251,000 pesos cada año.

La identificación de 3 millones de nuevos pacientes con alteración de la glucemia basal en ayuno, tendría un costo de 7 millones de pesos al año; sin embargo, su tratamiento y el retraso del desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, tendría un costo

de 1,800 millones de pesos, lo que aún significaría un ahorro impresionante de recursos en el mediano y largo plazo.

En estos pacientes, el tratamiento pretende mejorar la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina mediante cambios en el estilo de vida, principalmente a través de la ejercitación aeróbica y la adecuación de la alimentación; sin embargo, en la mayoría de los casos se requiere la utilización de medicamentos, cuyo costo anual individual es de aproximadamente 750 pesos.

La identificación de acciones con influencia efectiva sobre la resistencia periférica a la insulina debe ser una prioridad, en tanto determine una disminución de las enfermedades de curso crónico y degenerativo relacionadas con su progresión.

2. Materiales y métodos

2.1. Objetivos específicos

2.1.1. Establecer la relación entre índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal y resistencia a la insulina, en una población abierta de pacientes adultos con obesidad.

2.1.2. Valorar el efecto de la implantación de una dieta cetogénica sobre la pérdida ponderal y el cambio de la composición corporal y compararlo contra los resultados obtenidos con el tratamiento a base de una dieta balanceada, en una población abierta de pacientes adultos con obesidad y resistencia a la insulina demostrada.

2.1.3. Valorar el efecto neto de la pérdida ponderal a expensas de tejido graso sobre la resistencia a la insulina en una población abierta de pacientes adultos con antecedente de obesidad y resistencia a la insulina demostrada.

2.2. Diseño de la investigación

2.2.1. Tipo de la investigación

El presente protocolo corresponde a un trabajo de investigación propositiva con nivel exploratorio, con seguimiento longitudinal y diseño prospectivo, doble ciego y con distribución al azar.

2.3. Grupos de estudio

2.3.1. Grupo problema

Pacientes adultos jóvenes, procedentes de una población abierta, con obesidad y resistencia periférica a la insulina, a quienes se les impondrá un régimen dietético cetogénico.

2.3.2. Grupo testigo

Pacientes adultos jóvenes, procedentes de una población abierta, con obesidad y resistencia periférica a la insulina, a quienes se les impondrá un régimen dietético convencional.

2.4. Tamaño de la muestra

30 pacientes.

2.4.1. Criterios de inclusión

1. Pacientes de uno u otro género.
2. Mayores de 18 años de edad.
3. Menores de 45 años de edad.
4. Obesos, según criterios de la NOM relacionada.
5. Antecedentes familiares de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y/o hipertensión arterial sistémica.

2.4.2. Criterios de exclusión

1. Al menos tres intentos fallidos de dieta en el último año.
2. Pacientes con actividad física intensa o inscritos en un programa de ejercicio.
3. Antecedentes familiares positivos de dislipidemia.
4. Confirmación de una causa responsable de la obesidad.
5. Obesidad mórbida.
6. Tratamiento con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores ARA II.
7. Tratamiento con antidepresivos en los últimos seis meses.
8. Tratamiento con diuréticos en los últimos seis meses.
9. Tratamiento con metformina en los últimos seis meses.
10. Tratamiento con glitazonas en los últimos seis meses.
11. Tratamiento con inhibidores de la glucosidasa en los últimos tres meses.
12. Tratamiento con topiramato en los últimos tres meses.
13. Tratamiento con hormonas tiroideas en los últimos tres meses.
14. Tratamiento con hormona del crecimiento en los últimos tres meses.
15. Tratamiento con orlistat en los últimos tres meses.
16. Tratamiento nutricional alternativo o con suplementos alimenticios en los últimos tres meses.
17. Tratamiento con sibutramina en los últimos tres meses.
18. Tratamiento con anorexígenos no anfetamínicos distintos de la sibutramina en los últimos tres meses.

2.4.3. Criterios de eliminación

1. Quienes no autoricen por escrito su inclusión al protocolo.
2. Retiro de la autorización en cualquier momento de la investigación.
3. Modificación de la dieta indicada.

4. Inicio de medicamentos no autorizados.
5. Inicio de suplementos alimenticios.
6. Aplicación de medidas de cualquier índole con el propósito de acelerar la pérdida de peso.
7. Un resultado en el índice HOMA2 que no pueda relacionarse con el estado de resistencia a la insulina.
8. Un resultado de lípidos y sus fracciones que requiera de intervención farmacéutica urgente, según los criterios actuales de intervención.
9. Ajuste del tratamiento antihipertensivo que requiera la administración de inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores ARA II.

2.5. Cédula de recolección de datos

Anexo 1.

2.6. Descripción general del estudio

La muestra se seleccionará a partir de los pacientes de una población abierta que acuden por sus propios medios a la Clínica Periférica de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, en Salvador Días Mirón S/N, en el Casco de Santo Tomás, a donde acuden solicitando atención médica con el propósito de perder peso.

A cada paciente se le realizará una historia clínica completa que incluya la exploración física habitual, además de la exploración antropométrica y del estado nutricional. La preselección de pacientes se realizará con base en las características identificadas durante esta entrevista.

Los pacientes que, luego de ser informados, consientan por escrito su inclusión al protocolo de investigación serán enviados al laboratorio para la toma de una muestra de sangre y la determinación de glucosa e insulina en ayuno, además de urea, creatinina, ácido úrico y perfil de lípidos.

Los pacientes con un valor de HOMA2 diagnóstico de resistencia a la insulina, serán incluidos en el protocolo de investigación y enviados a la consulta de una nutrióloga que adecuará la dieta de cada paciente con base en una lista de distribución en grupos pareados que sólo ella conocerá.

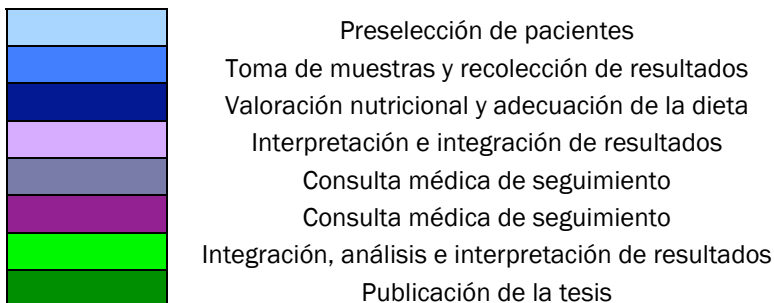
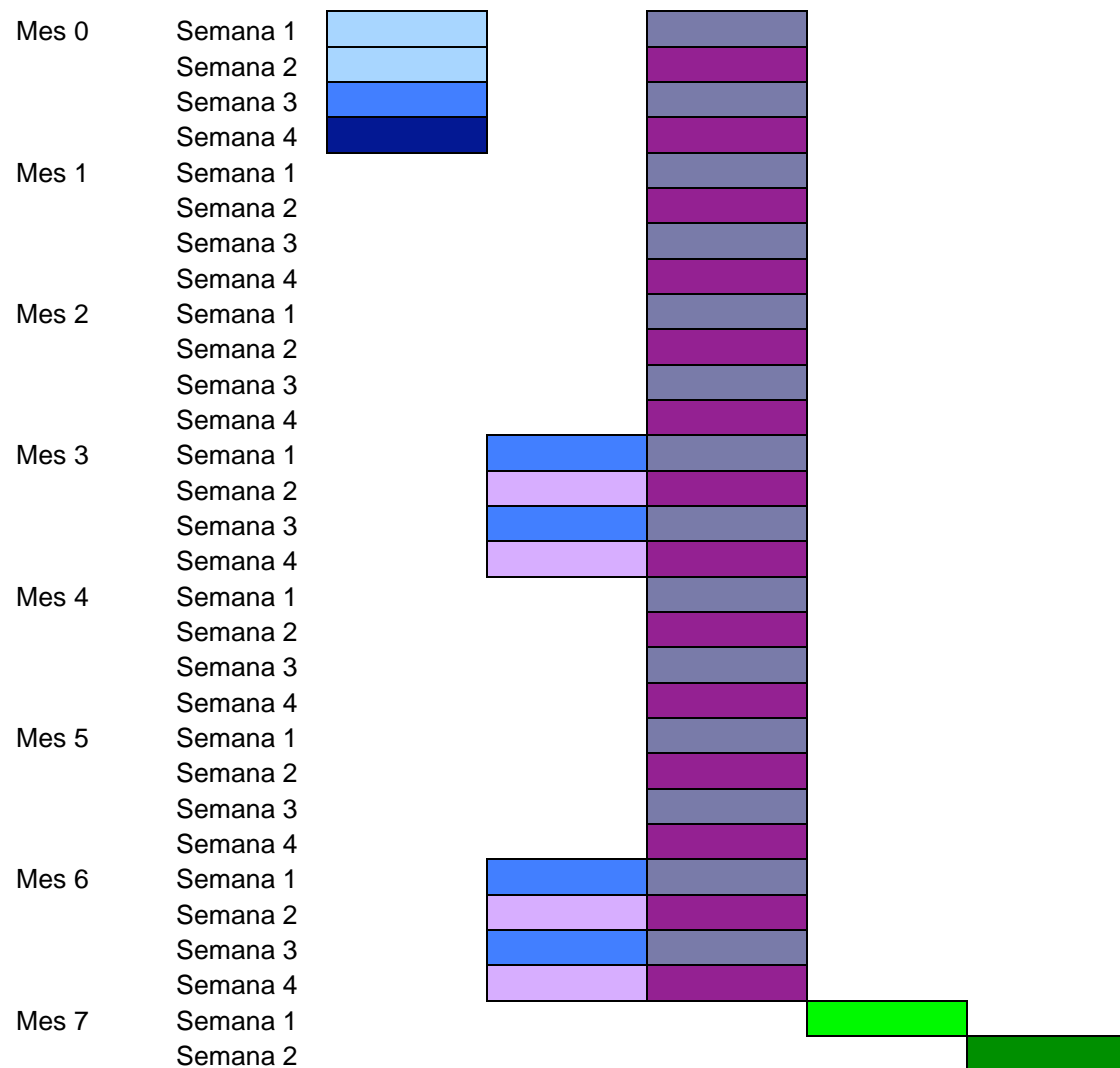
Los antihipertensivos distintos de los diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonista de los receptores para ARA II, serán permitidos desde el inicio del protocolo, igual que estatinas, fibratos y alopurinol. La prescripción de sibutramina se considerará con base en la evolución individual.

Los pacientes serán evaluados cada dos semanas y en cada visita se registrarán los datos antropométricos. La analítica convencional se repetirá a los tres y seis meses después del inicio del protocolo, en tanto que la determinación del HOMA2 se realizará al final de los seis meses de investigación. El ajuste en cuanto a la dieta se

considerará a petición expresa de cada paciente y para ello será vuelto a enviar con la nutrióloga.

3. Organización de la investigación

3.1. Programa de trabajo



3.1.1. Análisis de los datos

3.1.2. Métodos estadísticos

La relación entre el índice de masa corporal, el porcentaje de grasa corporal y la resistencia a la insulina se establecerá mediante la determinación de coeficientes de relación, igual que el efecto sobre la grasa corporal en función de la distribución de nutrientes en la dieta. La variación en el índice HOMA2 se comparará entre ambos grupos, utilizando el método de la X^2 .

3.2. Recursos

3.2.1. Recursos humanos

3.2.1.1. Valoración médica, recolección y análisis de datos a cargo del investigador principal, doctor Luis Fernando Aguirre Covarrubias, residente de Medicina Interna en el Hospital General de Tacuba del I.S.S.S.T.E.

3.2.1.2. Valoración del estado nutricional y adecuación de dietas a cargo de la investigadora asociada, licenciada Lorena Vázquez, nutrióloga adscrita a la clínica periférica de la Escuela Superior de Medicina del I.P.N.

3.2.1.3. Enfermera Verónica Gómez Manriquez

3.2.1.4. Mensajero Ernesto Molina Peralta

3.2.2. Recursos físicos

3.2.2.1. Báscula clínica mecánica.

3.2.2.2. Medidor de grasa corporal de la marca Omron modelo HBF 306.

3.2.2.3. Holder, tubos al vacío marca Vacutainer, agujas, colector y material desechable.

3.2.2.4. Las pruebas de laboratorio están patrocinadas por Informédica, S. A. de C. V., a través de una beca para investigación independiente.

3.3. Financiamiento

3.3.1. Costo de la investigación

Calculada en \$14,000 pesos mensuales, por un periodo de 7 meses.

3.3.2. Patrocinadores

Informédica, S. A. de C. V., a través de una beca para investigación independiente.

4. Aspectos éticos

Las dietas cetogénicas se relacionan con un incremento en el número y severidad de los casos de migraña y episodios de cefaleas simples que responden a la medicación analgésica habitual; además, se han reportado casos de depresión, aunque su importancia no ha sido establecida. La esteatorrea puede presentarse al inicio de la implantación del nuevo régimen y suele resolverse con el paso del tiempo, sin requerir tratamiento adicional.

Existe un riesgo potencial de deshidratación grave sospechado con base en el incremento de los requerimientos de agua relacionados con el metabolismo protéico; sin embargo, en la literatura no se han reportado casos graves.

La implantación de una dieta cetogénica en pacientes con alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, independientemente de su gravedad, puede conducir a la manifestación de diabetes mellitus tipo 2, estado hiperosmolar y/o cetoacidosis diabética. En la literatura, la correcta selección de pacientes se enuncia como la causa de que no existan salvo algunos casos aislados.

Igualmente, la composición de una dieta cetogénica supone un incremento en la concentración sérica de lípidos que se relaciona con un incremento temporal del riesgo cardiovascular. Se han reportado casos aislados en la literatura de pacientes que fallacen a causa de complicaciones cardiovasculares, aunque la relación con la dieta cetogénica no ha podido establecerse ni descartarse.

5. Autorizaciones

5.1. Autorización de las autoridades del servicio de Medicina Interna

Vo. Bo. Dr. Enrique Rodrigo Jiménez
Coordinador del servicio de Medicina Interna
Profesor titular del curso de postgrado en Medicina Interna

Vo. Bo. Dra. Ana Patricia Macías Belman
Jefe del servicio de Medicina Interna
Profesora adjunta del curso de postgrado en Medicina Interna

5.2. Autorización de las autoridades del hospital general Tacuba

Dr. Jesús Cruz Santos
Coordinador del servicio de Enseñanza e Investigación
Hospital General Tacuba, I. S. S. S. T. E.