



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

“INCIDENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES
POSTMENOPÁUSICAS QUE ASISTEN A CONSULTA DE BIOLOGÍA DE
LA REPRODUCCIÓN HUMANA DURANTE EL PERIODO 2016 - 2017 EN
EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”

TESIS

DR. MILTON DANIEL FLORES FUENTES

RESIDENTE DE SEXTO AÑO
ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN

**PROFESORA TITULAR DEL POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN
DIRECTORA Y ASESORA DE TESIS**

DR. LEOBARDO VALLE MOLINA

**MÉDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGÍA
REVISOR METODOLÓGICO**



CIUDAD DE MÉXICO
JULIO - 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**AUTORIZACIÓN DE TESIS
TITULO DE LA TESIS**

**“INCIDENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES
POSTMENOPÁUSICAS QUE ASISTEN A CONSULTA DE BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA DURANTE EL PERIODO 2016 - 2017 EN EL HOSPITAL
JUÁREZ DE MÉXICO”**

DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
DIVISIÓN DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO
DIRECTOR, ASESOR Y REVISOR DE TESIS

DR. LEOBARDO VALLE MOLINA
MEDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGÍA
REVISOR METODOLÓGICO

DR. MILTON DANIEL FLORES FUENTES
MEDICO RESIDENTE DE 6° AÑO DE LA ESPECIALIDAD EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

Número de Registro: HJM 0224/16-R

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo a mi familia, en especial a mi Señora madre **Genoveva Fuentes Zambrana** quien fue, es y seguirá siendo un pilar no solo fundamental sino el más importante de todos para mi formación académica, sirviéndome como guía, inspiración e incentivo para el logro de mis metas personales y profesionales... A ti, muchas gracias mamá!!!

AGRADECIMIENTOS.

A la Dra. Imelda Hernández Marín por ese ejemplo de superación profesional que no sólo motiva sino más bien, nos hace sentir obligados a ser mejores profesionales con cada día que pasa. A usted doctora, mi mayor agradecimiento por la oportunidad que me dio para formar parte de éste fascinante grupo.

A cada una de las personas que de cierta manera participaron en mi formación, médicos de otros servicios, enfermeras, médicos rotantes y personal del Hospital Juárez de México en general, sin su ayuda el camino habría sido mucho más complicado.

A mis compañeros, por esos momentos inolvidables que experimentamos cual si fuéramos una familia, permitiéndome aprender de ellos y enriqueciéndome así para convertirme en un mejor ser humano.

Finalmente, a todas las pacientes que acuden a nuestra consulta porque sin ellas lo aprendido en un texto no habría sido suficiente para lograr ésta meta. Gracias por la confianza que nos brindaron.

Gracias a todos...

INDICE

1. RESUMEN.....	5
2. MARCO TEÓRICO.....	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	44
4. JUSTIFICACIÓN.....	45
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	46
6. OBJETIVOS.....	46
7. DISEÑO METODOLÓGICO.....	47
8. RESULTADOS.....	50
9. DISCUSIÓN.....	64
10. CONCLUSIONES.....	78
11. BIBLIOGRAFÍA.....	69

1. RESUMEN

ANTECEDENTES: La menopausia es una etapa considerada de alto riesgo cardiovascular en la vida de la mujer, respondiendo a diversas modificaciones tanto morfológicas como funcionales propias de la edad, pero también a su asociación con patologías como la resistencia a la insulina que conlleva un riesgo incrementado para ésta población y que por lo tanto merece ser estudiada.

OBJETIVO: Conocer la incidencia de resistencia a la insulina en pacientes postmenopáusicas que asisten a consulta de Biología de la Reproducción Humana durante el periodo 2016 – 2017 en el Hospital Juárez de México.

METODOLOGÍA: Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo realizado en la clínica de Climaterio y Menopausia dependiente del servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México, en el cual se determina el número de casos nuevos de resistencia a la insulina en pacientes postmenopáusicas, diagnosticados mediante índice de HOMA-IR durante un periodo de tiempo de 12 meses; El análisis estadístico se llevó a cabo mediante medidas de tendencia central, porcentajes y frecuencias.

RESULTADOS: Se incluyeron 641 mujeres postmenopáusicas en el estudio, lográndose identificar 159 casos nuevos de resistencia a la insulina tras un año de seguimiento, lo que equivale a una incidencia de 24.8% del total de la población estudiada (n=641); Nuestro estudio además nos permitió conocer algunos otros datos relevantes de éstas pacientes como el grupo etario más afectado que correspondió a aquellas mujeres entre 50 y 59 años de edad (44%); El tipo de menopausia más frecuente que fue la menopausia espontánea (56.6%), y el estadio STRAW +10 con mayor compromiso que fue el +2 (40.3%). Finalmente y debido a la asociación que tiene la resistencia a la insulina con otros factores de riesgo cardiovascular, se consideró importante evaluar: El índice de masa corporal de éstas mujeres advirtiéndose que las mujeres postmenopáusicas con sobrepeso, desarrollaron con mayor frecuencia resistencia a la insulina (53.4%); La circunferencia abdominal superior a 88 cm que estuvo presente en 128 pacientes (80.5%); La presencia de hipertensión arterial sistémica que se observó en el 14.4% de la población y finalmente la frecuencia de Acantosis Nigricans, que fue de 47.8%, afectando principalmente a la región cervical (75%).

CONCLUSIONES: La incidencia de resistencia a la insulina en mujeres postmenopáusicas que acudieron a la clínica de Climaterio del Hospital Juárez de México entre marzo de 2016 y febrero de 2017, fue de 24.8%.

“Incidencia de Resistencia a la Insulina en pacientes postmenopáusicas que asisten a consulta de Biología de la Reproducción Humana durante el periodo 2016 - 2017 en el Hospital Juárez de México”

**** Imelda Hernández Marín; * Milton Daniel Flores Fuentes**

**** Jefa del Servicio de Biología de la Reproducción Humana - Hospital Juárez de México *Residente de Biología de la Reproducción Humana Hospital Juárez de México**

2. MARCO TEÓRICO.

INSULINA

Para empezar a hablar de esta hormona, es importante conocer antes su origen, el lugar y la persona que la descubrió, es decir su historia, la cual empieza realmente con Paul Langerhans, un estudiante de medicina alemán, quien describió por primera vez los islotes pancreáticos, aunque no fue consciente de lo que eso significaba. La sugerencia de que el páncreas podría estar relacionado con la diabetes procedió de unas observaciones clínicas del médico y fisiólogo francés, Lancereaux, en 1887. Esto lo confirmaron los estudios de los investigadores alemanes Josef Von Mehring y Oskar Minkowski en 1889, quienes tras extirpar el páncreas por otras razones, observaron que esto producía una intensa glucosuria y diabetes, a partir de entonces se realizaron muchos intentos para extraer el llamado principio vital. Posteriormente el Dr. G. Zuelzer, en Alemania, suministró extractos de páncreas a pacientes terminales de diabetes pero los efectos tóxicos fueron tales que tuvo que dejar de hacerlo. Otros tuvieron experiencias parecidas. Mientras tanto, Paulescu de origen Rumano, que se había formado en París con Lancereaux, estaba llevando a cabo experimentos meticulosos. Este demostró con claridad que, en animales, los extractos pancreáticos – que contenían lo que él denominó pancreína – no sólo eran capaces de hacer descender con rapidez la glucosa en sangre, sino también de eliminar cetonas y aumentar el glucógeno del hígado. Fue el primero en describir los efectos de lo que luego se denominó insulina y demostró claramente que era una hormona con efecto sobre todos los aspectos del metabolismo. Sus experimentos se vieron bruscamente interrumpidos cuando Bucarest fue ocupada en 1916, al punto de no poder publicar sus resultados ni continuar sus experimentos hasta mucho después de acabar la Primera Guerra Mundial.

Su trabajo fue finalmente publicado en agosto de 1921. Mientras tanto, Frederick Banting y Charles Best seguían las ideas de Banting sobre diabetes en el verano de 1921 en el departamento del catedrático John MacLeod, en Toronto. Al parecer, no sabían de la importancia de los estudios de Paulescu, que ya se habían publicado en Francia. En cualquier caso, con la ayuda del químico John Collip, pudieron suministrar insulina al primer paciente en enero de 1922, haciéndose acreedores al premio Nobel por esta razón, tras todo esto muy rápidamente la insulina ya se utilizaba en muchas partes del mundo.¹

Que es la Insulina?

La insulina es una hormona de naturaleza proteica con un peso molecular aproximado de 6000 daltons. Está formada por 51 aminoácidos distribuidos en 2 cadenas polipeptídicas, la cadena A formada por 21 aminoácidos (AA) y la cadena B constituida por 30.²

Biosíntesis y mecanismos.

La insulina se segrega por las células β de los islotes pancreáticos. Se sintetiza como una sola cadena polipeptídica en el retículo endoplásmico rugoso: la preproinsulina. Esta proteína se encierra en microvesículas en las cisternas del retículo endoplásmico, donde sufre algunas modificaciones en su estructura, con el plegamiento de la cadena y la formación de puentes disulfuro. Se forma así la molécula de proinsulina que se transporta al aparato de Golgi, donde se empaqueta en gránulos de secreción; durante la maduración de estos gránulos, la proinsulina es atacada por enzimas proteolíticas que liberan (o separan) la molécula de insulina, del péptido C. Estos gránulos que contienen cantidades equimolares de insulina y péptido C, además de una pequeña proporción de proinsulina sin modificar, son expulsados por un complejo sistema de microtúbulos y microfilamentos hacia la periferia de las células β . Cuando se fusiona la membrana del gránulo con la membrana celular se disuelven ambas en el punto de contacto y se produce la exocitosis del contenido del gránulo. Las células β de los islotes pancreáticos funcionan como un sensor energético en general y de la glucemia en particular, lo que les permite integrar simultáneamente señales de nutrientes y moduladores. La llegada del alimento al tubo digestivo y su posterior absorción se acompaña de numerosas señales que son: aumento de la cifra de glucosa y de otros metabolitos en el plasma, secreción de algunas hormonas gastrointestinales, activación de nervios parasimpáticos, etc. (tabla 1). Todas estas señales controlan la secreción de insulina; La glucosa es transportada desde el líquido intersticial al interior de la célula β mediante un transportador tipo uniport, que permite una entrada rápida aún a

concentraciones fisiológicas de glucosa. La glucosa es fosforilada mediante la enzima glucocinasa a glucosa-6-fosfato, ésta se cataboliza en la vía glucolítica generando ATP. El ATP generado se une a canales de K⁺ dependientes de ATP, ésta unión cierra dichos canales. Al disminuir la permeabilidad de la membrana al K⁺, este catión deja de salir y se acumula dentro de las células, se reduce la negatividad interior y origina una despolarización de la membrana celular. Esta despolarización abre los canales de Ca⁺⁺ dependientes de voltaje y el ion Ca⁺⁺ inunda la célula a favor de un elevado gradiente de concentración. Se activa la proteinkinasa C y la calmodulina y se fosforilan proteínas intracelulares, lo que pone en marcha el complejo sistema de microtúbulos y microfilamentos encargados de la exocitosis del gránulo de secreción. Existen también otras rutas de secreción, independiente de los canales de K⁺ ATP. Todas actúan sinérgicamente para estimular la secreción de insulina.³

Factores moduladores de la secreción de insulina.

Estimuladores	Inhibidores
Aumento de la glucosa plasmática	Activación simpática: epinefrina y norepinefrina
Aminoácidos	Somatostatina
Activación parasimpática	
Péptido Inhibidor gástrico (GIP)	
Glucagón	
GLP-1	

Tabla 1. Factores moduladores de la secreción de insulina (obtenido de Mendivil CO, Sierra I. Acción insulínica y resistencia a la insulina: aspectos moleculares; Rev Fac Med Univ Nac Colomb. 2005; 53 (4): 235-243)

Transporte de la glucosa.

Hay dos modelos fundamentales de transporte de glucosa al interior celular. Uno es el transporte activo secundario, asociado al transporte de Na⁺, que es el que proporciona la energía necesaria, este transporte es característico de las células intestinales y las del túbulo renal. Se han descrito dos transportadores de este tipo: SGLT1 y SGLT2 (Sodium dependent Glucose Transporters). El resto de las células utiliza sistemas de transporte

mediante difusión facilitada. Existen al menos siete transportadores diferentes, que se han ido numerando según su orden de descubrimiento. Estos acarreadores de glucosa son de tipo uniport y constituyen una familia de proteínas de membrana estructuralmente relacionadas, que se encuentran en todos los tipos celulares, contienen de 442 a 524 aminoácidos con una estructura secundaria muy plegada y que cruzan 12 veces la membrana celular. Estas proteínas transportadoras se denominan GLUT.

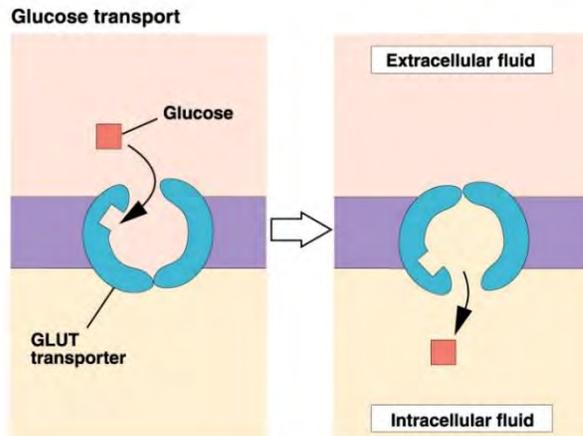


Figura 1. Transportador GLUT (imagen obtenida de Williams Textbook of endocrinology 13th Edition. Philadelphia-USA: Elsevier Inc; 2016)

GLUT 1: Se encuentra en todas las células, aunque se manifiesta en niveles más altos en cerebro, placenta, células de la barrera hematoencefálica, eritrocitos y colon del tejido adulto. Tiene una elevada afinidad por la glucosa, aunque también por la galactosa. Su función principal es la de mantener la glucosa basal en la célula y posibilitar la entrada de glucosa en reposo. No aumenta en el músculo con el ejercicio. No se modifica por el ayuno, ni por el consumo de carbohidratos.

GLUT 2: Se encuentra en hígado, riñón, intestino delgado, células β pancreáticas (relacionado a la sensibilidad a la glucosa de las células β), y algunas células hipotalámicas. Actuaría como sensor en las células β . Transportan glucosa y galactosa, aunque tiene baja afinidad por la glucosa (comparado con el GLUT 4) pero una alta capacidad de transporte.

GLUT 3: Se encuentra en todas las células, aunque se expresa especialmente en cerebro, riñón, placenta y células β . Estaría relacionado con el transporte basal de glucosa (gran afinidad por glucosa) y utilizaría un mecanismo Na^+ dependiente.

GLUT 4: Se expresa en tejido adiposo (blanco y pardo) y en el músculo (cardíaco y esquelético). Relacionado a la incorporación de glucosa mediada por insulina, este transportador está presente en vesículas citoplasmáticas. Ante la ingesta de alimentos se segrega insulina y se dirigen a la membrana celular donde se fusionan (quedando expuesto al medio extracelular) capturando la glucosa.

GLUT 5: Está presente principalmente en el intestino delgado, donde transporta fructosa.

GLUT 6: Se trata de un pseudogen aún muy poco estudiado.

GLUT 7: Se encuentra en el retículo endoplásmico de los hepatocitos. Y podría estar encargado de la gluconeogénesis hepática.

Las células que dependen de la insulina para captar glucosa tienen en su citoplasma una reserva de moléculas GLUT 4. En presencia de insulina se estimula el movimiento de estos transportadores desde los microsomas hasta la membrana celular y su fosforilación. Cuando cesa la acción de la insulina, los transportadores penetran de nuevo al interior celular. En otras células, los transportadores siempre están expuestos en la superficie celular en una proporción determinada para cada tejido. En el hígado, la insulina estimula la entrada de la glucosa, pero no modifica su transporte, sino que estimula la actividad de la enzima glucocinasa, que convierte rápidamente la glucosa en glucosa-6-fosfato. Así, la concentración de glucosa libre se mantiene muy baja, con lo cual facilita la entrada de más glucosa.³

Circulación, distribución y metabolismo de la insulina.

La secreción de insulina se produce de manera pulsátil y bifásica. La insulina se tiene que distribuir en el flujo portal, el hígado retiene un 40% de la insulina que le llega y libera a la circulación general el resto. Gran parte de la insulina se degrada en las propias células sobre las que actúa y otra fracción de la insulina secretada se pierde por filtración renal y posterior degradación en las células tubulares renales.³

Distribución de los receptores insulínicos.

Los receptores de insulina están presentes en prácticamente todos los tejidos de los mamíferos, incluyendo el cerebro, los eritrocitos, las gónadas, células endoteliales y otros que aparentemente no son objetivos clásicos de la insulina. Su número varía entre 40 o menos en un eritrocito, hasta más de 200.000 en un adipocito o hepatocito.

Estudios realizados con anticuerpos monoclonales han puesto de manifiesto que existe una cierta heterogeneidad entre los receptores de insulina de los diferentes tejidos. Así, los receptores de insulina presentes en el cerebro tienen un peso molecular ligeramente menor

que los de los hepatocitos, probablemente debido a un menor número de residuos glicosilados.³

El gen del receptor de la insulina.

Este gen está localizado en el cromosoma 19 y se expande a lo largo de un tramo de 150 kbases con 22 exones separados por largos intrones. La expresión del gen del receptor de insulina está regulada por el estado metabólico de la célula y por su diferenciación. Así, cuando los fibroblastos se diferencian a adipocitos los niveles del ARNm aumentan al igual que la síntesis de los receptores. La transcripción origina varios ARNm de un tamaño superior en 1.5-5.3 Kbases que el correspondiente al ADN complementario que codifica el receptor. Mediante cortes y empalmes adecuados (al menos se conocen 2 tipos de sitios de corte) se obtiene un ARNm maduro. La traducción de éste ARNm origina un polipéptido de unos 160kDa y es considerado un "pro-receptor", el mismo se divide en subunidades α y β , que luego migran a la membrana para unirse y formar el receptor de insulina.

No se conocen bien todos los pasos que conducen a la producción del receptor maduro $\alpha\beta_2$ que se insertará posteriormente en la membrana celular.³

Receptor de insulina. Mecanismo de acción.

El receptor de insulina es una proteína tetramérica con dos subunidades alfa extracelulares y dos subunidades beta que tienen una pequeña porción extracelular, una porción transmembranal y una porción intracelular (o intracitoplásmica). Los tejidos con mayor abundancia de receptores de insulina son el parénquima hepático y el tejido adiposo, donde pueden llegar a existir 200,000 a 300,000 copias del receptor por célula.

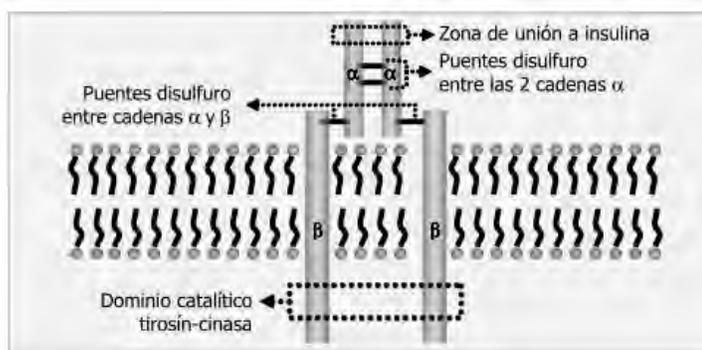


Figura 2. Receptor de Insulina (imagen obtenida de Mendivil CO, Sierra I. Acción insulínica y resistencia a la insulina: aspectos moleculares; Rev Fac Med Univ Nac Colomb. 2005; 53 (4): 235-243)

Las subunidades del receptor proceden de un mismo gen y un mismo transcrito, que en el aparato de Golgi sufre glucosilación, acilación y posterior proteólisis para generar el receptor definitivo con sus cuatro subunidades.³

Las 2 subunidades α están unidas entre sí por dos puentes disulfuro. Además, cada una de las subunidades α está unida a una subunidad β por un puente disulfuro formando un heterotetrámero (figura 2). Cuando se activa por la insulina, la parte intracelular de una de las subunidades β actúa como tirosinkinasa específica. Ambos tipos de subunidades son glicoproteínas cuya parte de carbohidrato juega un importante papel, ya que la eliminación de galactosa y ácido siálico reduce su afinidad por la insulina.

La unión de la insulina a las subunidades α del receptor provoca un cambio conformacional de las subunidades β (cambio que estimula la actividad kinasa del receptor), lo que induce la autofosforilación y la fosforilación de otros sustratos celulares llamados también proteínas señales.

Las proteínas “señales” son proteínas que se encuentran en el citosol de la célula y se encargan de llevar la información desde la superficie de la célula hasta el núcleo. Este mecanismo es detonado cuando algún ligando (ej. insulina) se une a su receptor presente en la membrana plasmática de la célula produciéndose la activación del receptor que es transmitida a modo de cascada a través de las proteínas señal. Una proteína señal activa a otra, y así sucesivamente hasta llegar a activar proteínas reguladoras de genes en el núcleo (llamadas factores de transcripción) y así provocar la transcripción del ADN a ARNm, con la consiguiente síntesis de proteínas. La activación de estas proteínas señal es mediante fosforilación en distintos aminoácidos, generalmente tirosina, serina o treonina. Las proteínas señal más destacables relacionadas son algunas MAP Kinasas: ERK1/2, p38 y JNK. Las MAP Kinasas son “proteínas kinasa activadas por mitógenos”.

El primer sustrato conocido fue el sustrato 1 del receptor de insulina (IRS1). Este sustrato es miembro de una familia de sustratos, los IRS-1, 2, 3, 4. Los miembros de esta familia de proteínas tienen funciones adaptadoras entre el receptor de insulina y otras moléculas, algunas de ellas enzimas como la fosfatidil inositol-3-kinasa (PI3K). La familia IRS posee varios dominios:

- 1) Un dominio que se puede unir a fosfolípidos membrana.
- 2) Un dominio de fosfotirosinas que reconoce una región de la subunidad β del receptor de insulina.
- 3) Varios dominios sitios de unión de otras proteínas adaptadoras distintas IRS, que poseen dominios src-homology-2 (SH2), entre ellas el growth factor receptor binding protein 10 (Grb10), el src homologous and collagen protein (Shc) y el growth factor receptor bound 2 associated binding 1 (Gab1).

Estas proteínas adaptadoras también contienen dominios capaces de interactuar con fosfolípidos de membrana y, por otro lado, dominios-SH2, lo que les permite interactuar con tirosinas fosforiladas y así acoplarse tanto al receptor de insulina como a los IRS. Se ha observado que la unión del Shc al receptor de insulina dirige la señal de la insulina a inducir mitogénesis por un mecanismo que implica a la MAPK. El Gab1 puede ser sustrato para el receptor y dirigir la señal de la insulina hacia la PI3K.

Un mitógeno es un inductor de proliferación y diferenciación celular, como por ejemplo la insulina, o factores de crecimiento como IGF-1, y otras proteínas señal como AMP quinasa, Akt, GSK3 y p70S6K. También son denominadas ERK o Kinasas reguladas por señales extracelulares. Estas MAP kinasas, son activadas por una gran variedad de señales (insulina, factores de crecimiento, factores de stress ambiental) y transmiten estas señales fosforilando numerosos sustratos, obteniéndose como resultante varios efectos biológicos. Algunos de ellos son inducción de proliferación, diferenciación celular, hipertrofia, inflamación, apoptosis, metabolismo de carbohidratos y transcripción de genes. La activación de estas proteínas, es mediada por receptores del tipo tirosina kinasa, como el receptor de insulina.³

Papel de la fosfatidilinositol-3-kinasa.

Esta enzima está compuesta por una subunidad catalítica con actividad fosfolipídica y serina kinasa; y otra subunidad reguladora con dominios SH2. Los dominios SH2 pueden unirse a los múltiples sitios de tirosinas fosforiladas que están presentes en las moléculas adaptadoras y así activar a la PI3K. La PI3K actúa sobre el fosfatidilinositol (PI), fosforilándolo en la posición 3, también puede fosforilar otras formas ya fosforiladas de este PI, como el PI-4-P y el PI-4,5-P2, dando lugar a los correspondientes PI-3,4-P2 y PI-3,4,5-P3. Estos fosfolípidos pueden ser sustratos por un lado de la fosfolipasa C, dando lugar a otros mensajeros, que quizás estimulando a la protein kinasa C (PK-C), inducen la

translocación y activación del transportador de glucosa. Además, el PIP3 puede considerarse como un sitio adaptador para un dominio de la proteína quinasa B (PKB/AKT) y de ciertas kinasas dependientes de fosfolípidos, como la PDK1 y la PDK2. La PKB/AKT es una serina/treonina quinasa que se activa tras la fosforilación de estos aminoácidos por las kinasas dependientes de fosfolípidos. La estimulación de la PKB/AKT induce la captación y metabolización de la glucosa, síntesis de glucógeno y de proteínas.³

Papel de las kinasas fosforiladas de serinas y treoninas.

La fosforilación en el receptor de insulina de ciertas serinas y treoninas tiene importancia en las acciones biológicas de la insulina, dicha fosforilación lo realiza la PK-C, lo cual provoca una inhibición de la actividad tirosina quinasa del receptor de insulina. De acuerdo a esto la activación positiva sería la fosforilación en residuos de tirosina, y la negativa sería la fosforilación de residuos de serina por distintas kinasas.³

Papel de las tirosinas fosfatasa.

Estas actúan en la inhibición del mecanismo de acción de la insulina. La fosfatasa SHP2 puede acoplarse al receptor de insulina sin desfosforilarlo y puede unirse al IRS1 desfosforilándolo. Esta desfosforilación del IRS1 por la SHP2 produce inactivación del mecanismo de MAPK.

En la diabetes tipo 2, y en la insulino resistencia propia de la obesidad visceral, la falta de sensibilidad de los tejidos a la insulina es causada por defectos en el receptor y en las señales de transducción de la insulina en IRS-1, y en la cascada de PI3K. Ello se traduce en una reducida estimulación del transporte de glucosa a través de la translocación de GLUT 4 desde el citosol hacia la membrana plasmática en las células del músculo esquelético. La insulina y la contracción muscular, estimulan la captación de glucosa a través de GLUT 4 por intermedio de proteínas señales diferentes, y es posible que esta sea una de las razones por las cuales el ejercicio físico está asociado a un mejoramiento en la homeostasis de la glucosa y en la sensibilidad a la insulina. Esto sería debido a que el entrenamiento físico lleva a modificaciones en la expresión y actividad de proteínas clave involucradas en la cascada de señalización de la insulina, manifestándose un incremento en el transporte de glucosa en el músculo esquelético. Estos

cambios estarían relacionados con una modificación en la actividad de diversas proteínas señal, como MAP kinasas, AMPK, Akt, que están asociadas en parte con un incremento en la actividad transcripcional, con consiguientes cambios en la síntesis de proteínas incluyendo GLUT 4 e insulina, incrementando su acción con el ejercicio.

Acciones de la insulina.

La actividad de la insulina en un momento dado, no solo depende de la cantidad absoluta presente, sino del balance entre ella y las hormonas antagonistas, disponibilidad de sustratos extra e intracelulares, actividad enzimática, etc. Sus acciones pueden clasificarse según el tiempo que necesita la hormona para ejercerlas, pudiendo ser:

- Acciones rápidas, que se ejercen en segundos, fundamentalmente por la modulación de la actividad enzimática; como la estimulación de la entrada a las células de la glucosa, aminoácidos y K+.
- Acciones lentas, que se ejercen en horas, como sus acciones a nivel del material genético de determinadas células, que permite el aumento del ARNm para determinadas enzimas; afectando la concentración de las mismas.

En el hígado: Figura 3

- Incrementa la actividad y estimula la síntesis de glucocinasa, favoreciendo la utilización de la glucosa.
- Aumenta la vía de las pentosas que aporta NADPH al estimular a la Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Aumenta la glucólisis por estimulación de la glucocinasa, fosfofructocinasa I y de la piruvatocinasa.

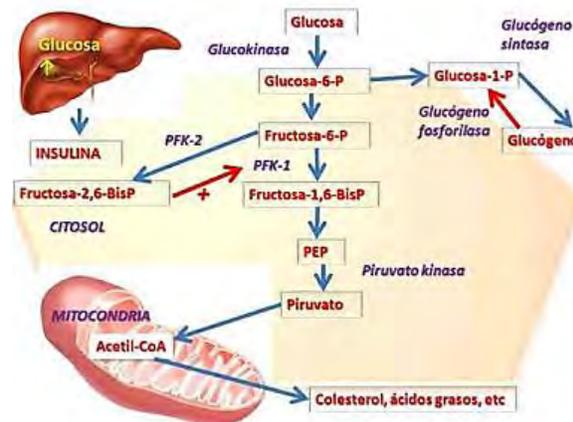


Figura 3. Brandan NC, Llanos IC, Miño CA. Hormonas pancreáticas; Rev Universidad Nacional del Nordeste. 2011; 4-7.

- Favorece la síntesis de glucógeno estimulando la actividad de la glucógeno sintetasa (GS). La GS existe en estado fosforilado y desfosforilado, la forma activa está desfosforilada (GSa) y puede ser inactivada a GSb por fosforilación, esto último por acción de una protein

kinasa A, la cual es activada por AMPc. La insulina incrementa la actividad de la GS por desfosforilación de la misma. Además la GS es regulada alostéricamente por la glucosa-6-fosfato.

- Reduce la gluconeogénesis, al disminuir principalmente la síntesis de la fosfo-enol-piruvato-carboxi-kinasa (PEPCK).
- Estimula la síntesis de proteínas.
- Aumenta la síntesis de lípidos, al estimular la actividad de la ATP citrato liasa, acetil-CoA-carboxilasa, “enzima málica” y de la hidroximetil-glutaril-CoA reductasa.
- Inhibe la formación de cuerpos cetónicos.⁴

En el tejido muscular: Figura 4

- Estimula la entrada de glucosa (por translocación de los GLUT 4 hacia la membrana).
- Aumenta la glucólisis por estimulación de la fosfofructokinasa I y de la piruvatoquinasa.
- Estimula la síntesis de glucógeno al estimular la actividad de la Glucógeno Sintetasa.

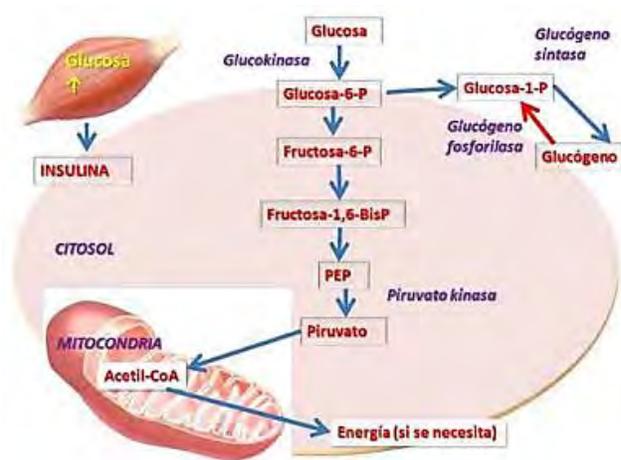


Figura 4. Brandan NC, Llanos IC, Miño CA. Hormonas pancreáticas; Rev Universidad Nacional del Nordeste. 2011; 4-7.

- Favorece la entrada de aminoácidos en la célula y su incorporación a las proteínas, estimula la síntesis e inhibe el catabolismo de proteínas.

- Estimula la captación y utilización de los cuerpos cetónicos.⁴

En el tejido adiposo:

- Estimula la captación (GLUT 4) y utilización de glucosa por el adipocito.

- Aumenta la vía de las pentosas que aporta NADPH al estimular a la Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Favorece la captación de ácidos grasos al estimular a la enzima lipoproteinlipasa 1, que degrada los triglicéridos contenidos en las lipoproteínas.
- Estimula la síntesis de triglicéridos (al promover la glucólisis y la vía de las pentosas) e inhibe los procesos de lipólisis, por lo que se favorece la acumulación de éstos en los adipocitos.⁴

En resumen, la insulina se une a su receptor para activar la señalización intracelular que regula el metabolismo de los nutrientes, el crecimiento, la homeostasis de fluidos, el tono de los vasos sanguíneos, y muchas otras funciones.⁵

RESISTENCIA A LA INSULINA.

El término resistencia a la insulina fue propuesto en 1988 por el Dr. Gerald M. Raven e indica, la presencia de una respuesta biológica alterada tanto a la administración exógena como a la secreción endógena de insulina.⁶

Esta baja respuesta celular se expresa en diferentes vías metabólicas, especialmente a nivel del metabolismo de la glucosa, de los lípidos y de las proteínas. Los órganos más afectados son el hígado, músculo y tejido adiposo, aunque sus repercusiones pueden involucrar a otros sistemas. Como compensación el páncreas aumenta la secreción de la hormona, generando un estado de hiperinsulinemia, que puede detectarse habitualmente por diversos tests de laboratorio (8). Esta “hiperinsulinemia compensatoria” es limitada, se manifiesta con una disminución del transporte de glucosa mediado por la insulina, disminución del metabolismo en los adipocitos y el músculo esquelético y alteración en la capacidad de suprimir la síntesis de glucosa a nivel hepático.⁶ Finalmente el agotamiento pancreático será el desenlace que determinará falta de producción de insulina y desarrollo de diabetes tipo II.

La resistencia a la insulina (IR) es una característica de trastornos tales como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y también está implicada en la obesidad, la hipertensión, el cáncer o enfermedades autoinmunes. La resistencia a la insulina se ha propuesto, más que como una causa primaria, como una especie de vía final común para los factores ambientales negativos, que interactúan con los antecedentes genéticos del individuo para causar

alteraciones metabólicas y hemodinámicas, además se encuentra asociada con la inflamación.⁷

Etiología.

La resistencia a la insulina (RI), puede ser causada por múltiples factores: genéticos (incluyendo severos síndromes monogénicos como el leprechaunismo, diabetes lipoatrófica y otros), étnicos, ambientales y secundarios a patologías o fármacos; pero también aparece en forma fisiológica en determinadas situaciones de la vida como la adolescencia y desarrollo (por efecto de los esteroides sexuales y de la hormona del crecimiento), embarazo (secundario al lactógeno placentario) y envejecimiento (por sarcopenia y redistribución de la adiposidad).⁸

Mecanismo de acción de la resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina aumenta patológicamente a través de muchas interacciones genotípicas y modificaciones en los estilos de vida, principalmente sedentarismo y dieta. Fisiológicamente, muchos factores circulantes regulan la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana tal como las adipocinas, los lípidos del plasma y las hormonas circulantes, además de sus vías de señalización. Existe un eje neuroendocrino que involucra al tejido adiposo con el cerebro y el intestino y que regula el metabolismo de la insulina mediante el ajuste de la sensibilidad a la insulina en los tejidos. Las Adipocinas son hormonas secretadas por los adipocitos, algunas estimulan y otras inhiben la sensibilidad a la insulina. En el tejido periférico la acción de la insulina es estimulada por la leptina y adiponectina, mientras que el FNTa, la resistina, IL-6, y el retinol unido a la proteína 4 disminuyen la sensibilidad a la hormona, lográndose un balance. El sobrepeso y la genética pueden perturbar este balance. Se encontró que durante la obesidad hay un aumento en el nivel de adipocinas inhibitoras y ácidos grasos circulantes.

Factores que influyen sobre la sensibilidad a la insulina.

- La obesidad y la distribución de la grasa, principalmente las de localización central (cadera y abdomen) y visceral, se relacionan con resistencia a la insulina, también

se sospecha de dos péptidos moleculares, la leptina y la adiponectina. Al respecto cuando nos enfrentamos al exceso de adiposidad, las células amortiguan la señalización del receptor de insulina para así resistir los efectos de la insulina. Esta alteración de la señalización eleva los lípidos a través de la falta de supresión de la liberación de ácidos grasos en el tejido adiposo, aumenta la glucosa debido al daño en la estimulación del transporte de glucosa, y se eleva la presión arterial como consecuencia de la deficiente liberación de óxido nítrico.⁵

- La edad. El incremento de la edad disminuye la sensibilidad a la insulina.
- Genética. La resistencia a la insulina se ha atribuido a múltiples mutaciones de genes que no están bien entendidos. Los pocos que se conocen son poco frecuentes y representan menos del 4%. Un ejemplo es el receptor gamma activado por el factor proliferador de peroxisomas (PPAR-γ). La predisposición genética de la disfunción de las células beta comienza desde la gestación en etapas tempranas hasta la edad adulta.
- El ejercicio y el estado físico.
- Los nutrientes de la dieta, el mundo occidental se está moviendo hacia los carbohidratos refinados y dietas altas en grasas que reducen la sensibilidad a la insulina. La liberación de ácidos grasos libres y sus metabolitos provocan una respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas y adipoquinas que a su vez reducen la sensibilidad a la insulina.
- Los medicamentos como hormonas de crecimiento, esteroides y ácido nicotínico reducen la sensibilidad a la insulina.⁹

Resistencia insulínica mediada por inflamación.

La inflamación es uno de los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se puede condicionar la resistencia a la insulina. La obesidad ha sido asociada a un estado inflamatorio crónico leve a moderado, el que se manifiesta a nivel sistémico por un aumento de los factores inflamatorios y los leucocitos circulantes. A nivel tisular y particularmente en el tejido adiposo, se caracteriza por infiltración de células inmunes. A nivel molecular, diversos tipos celulares (adipocitos, células endoteliales, leucocitos, células hepáticas, células β pancreáticas, neuronas, entre otras) manifiestan una mayor unión de factores de transcripción pro-inflamatorios (por ejemplo el factor nuclear kappa Beta o NFκB) a elementos de respuesta nuclear. En condiciones pro-inflamatorias, los mediadores inflamatorios se unen a los receptores de las membranas celulares, lo cual desencadena la

migración del factor de transcripción NFκB desde el citosol al núcleo para la síntesis de nuevos mediadores inflamatorios. En estado basal, este factor de transcripción está inactivo en el citosol, unido a su inhibidor IκB, lo que le impide migrar al núcleo. En respuesta a una señal externa pro-inflamatoria (ej. TNF α), la proteína IKK induce la degradación de IκB, dejando a NFκB libre para migrar al núcleo, transmitiendo así la señal inflamatoria.

Sin embargo, la proteína IKK también fosforila al sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1). En condiciones fisiológicas, IRS1 se activa cuando está fosforilado en residuos de tirosina; sin embargo, la fosforilación de IKK ocurre en su residuo serina. Como consecuencia, hay una inhibición de la transducción de la señal insulínica, determinando una menor translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT4) desde el citosol a la membrana celular, disminuyendo así la captación de la glucosa sanguínea (Figura 5). Como respuesta compensatoria, ocurre una hipersecreción de insulina, lo cual explica la típica hiperinsulinemia de los individuos con RI. De esta manera, una célula expuesta a un entorno inflamatorio es una célula resistente a insulina.¹⁰

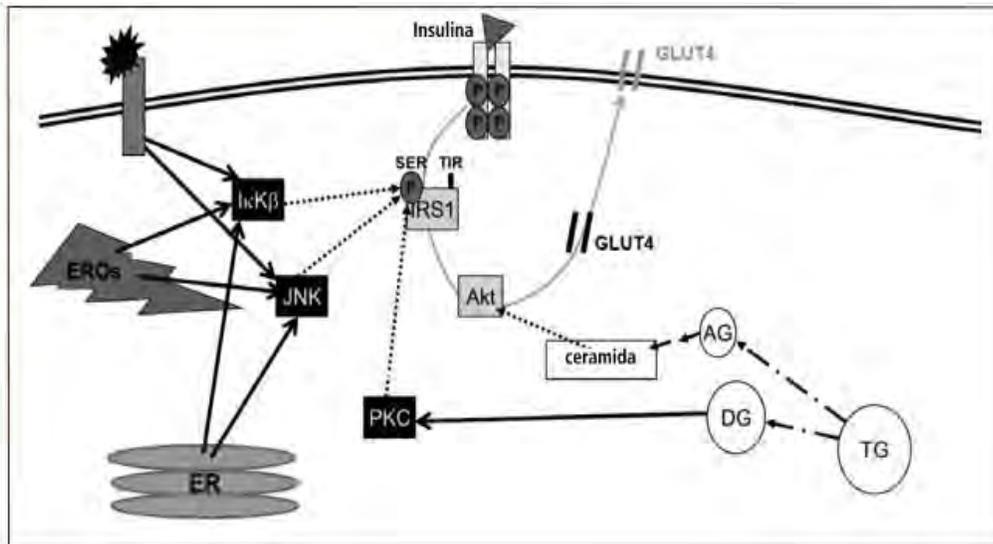


Fig. 5. La insulina (triángulo) se une a su receptor de membrana, gatillando la fosforilación del mismo receptor y proteínas post-receptor (ej. sustrato del receptor de insulina 1 [IRS1], Akt, etc.). Esto determina la migración del transportador de glucosa 4 (GLUT4) a la membrana, lo que facilita la captación de glucosa. En un proceso inflamatorio, los mediadores inflamatorios se unen a su receptor de membrana activando (línea negra continua) a proteínas quinasas (ej. IKK y JNK). Estas proteínas inhiben a IRS1 (líneas punteadas) reduciendo la señalización insulínica. Asimismo, las especies reactivas del oxígeno (EROs) y el estrés del retículo endoplásmico (ER) estimulan a IKK y JNK. Lípidos específicos también interfieren en la señalización insulínica al activar la proteína quinasa C (por diglicéridos), la cual inhibe a IRS1, o reducir la actividad de Akt (por ceramidas). Imagen obtenida de: 10.Carrasco F, Galgani JE, Reyes M. Síndrome de resistencia a la insulina. Estudio y manejo; REV. MED. CLIN. CONDES. 2013; 24(5): 827-837

Resistencia insulínica mediada por lípidos

La resistencia a la insulina está comúnmente asociada a desórdenes del metabolismo lipídico que incluye la acumulación tisular ectópica de lípidos, entre ellos en el músculo esquelético. Esta relación no es sólo asociativa, sino que existe evidencia concluyente, tanto en animales como en humanos, que los lípidos pueden inducir resistencia a la insulina. En efecto, mediante una infusión endovenosa de una emulsión lipídica o una dieta hipercalórica e hipergrasa se induce RI en el lapso de algunas horas (infusión) a días (dieta).¹¹ Existen dos aspectos que requieren ser discutidos para una mejor comprensión de la relación entre los lípidos y la resistencia a la insulina (RI). Por una parte, identificar cómo los lípidos se acumulan en tejidos ectópicos. Por otra parte, cómo y cuáles son las especies lipídicas que inducen RI. Sobre el primer punto, es claro que debe existir un desequilibrio entre la captación y oxidación de ácidos grasos que permita su acumulación en células de tejidos específicos. En general, la evidencia sugiere que la captación parece no estar elevada en sujetos con RI. Por otra parte, individuos con RI tienden a caracterizarse por una menor densidad mitocondrial y síntesis de ATP en el músculo esquelético. Basado en esta evidencia, algunos autores han propuesto la existencia de una disfunción mitocondrial en músculo esquelético de individuos con RI, lo cual determinaría una menor capacidad oxidativa de ácidos grasos y, en consecuencia, su acumulación intracelular. Sin embargo, esta hipótesis ha sido ampliamente cuestionada, dado que una menor densidad mitocondrial no necesariamente determinará una menor oxidación de lípidos. En efecto, estudios en animales y humanos así lo indican. Por otra parte, la síntesis de ATP está fundamentalmente regulada por su demanda, por lo que una menor síntesis de ATP puede también ser interpretado como un estado de menor demanda energética muscular. En definitiva, los determinantes de la acumulación ectópica de lípidos, particularmente, a nivel del músculo esquelético corresponden a un área de intenso estudio.

El segundo aspecto está referido a cómo los lípidos interfieren en la señal insulínica. Esto conduce a la pregunta de cuál o cuáles especies lipídicas ejercen dicho efecto. Dado que los triglicéridos acumulados en músculo esquelético poseen una actividad biológica neutra, es decir, no interfieren en la actividad de proteínas, otras especies lipídicas debieran dar cuenta del efecto deletéreo sobre la señal insulínica. En este sentido, los diglicéridos o ceramidas han mostrado estar aumentados en músculo esquelético de sujetos con RI. Respecto a cómo los lípidos ejercen su acción inhibitoria sobre la señal insulínica, la evidencia disponible es más concluyente. Se ha demostrado que los diglicéridos son

capaces de influenciar la actividad de proteínas específicas, entre ellas, la proteína quinasa C. Esta proteína posee actividad serín-quinasa, es decir, fosforila a proteínas blanco en sus residuos de serina. Uno de los sustratos para la acción de proteína quinasa C es IRS1, lo cual determina una atenuación de la actividad de la señal insulínica, de manera análoga a lo que ocurre en una condición proinflamatoria (Figura 3). La RI mediada por lípidos también posee un nexo con la inflamación. En efecto, los ácidos grasos libres circulantes constituyen un estímulo pro-inflamatorio, dada su capacidad de unirse a receptores de membrana como TLRs (Toll-like receptors). Estos receptores median la respuesta inmune innata. La activación de TLRs activa al NFκB, con la consiguiente liberación de citoquinas pro-inflamatorias. Estos receptores no son exclusivos de células inmunes, también se expresan en adipocitos, representando un nexo entre el exceso de nutrientes, en este caso lípidos, la inflamación y la inducción de la Resistencia a la Insulina.¹⁰

Tejido adiposo: órgano central en la inflamación y resistencia insulínica.

El principal tipo celular que compone el tejido adiposo (TA) es el adipocito, célula capaz de almacenar triglicéridos (TG) en su citoplasma sin ver afectada su fisiología. El tamaño de la gota lipídica del citoplasma está regulado por múltiples mecanismos, que en general incluyen la lipogénesis (formación de TG) y lipólisis (degradación de TG con salida de ácidos grasos libres a la circulación). En condiciones de balance energético positivo crónico, esta célula puede expandir su volumen hasta 1000 veces. El adipocito hipertrófico tiene una mayor tasa lipolítica, lo cual condiciona una mayor liberación de ácidos grasos no esterificados a la circulación, por lo tanto, mayor riesgo de acumulación ectópica de lípidos. Por otra parte, los adipocitos de gran tamaño poseen una mayor síntesis y liberación de productos de secreción del tejido adiposo (adipoquinas) que pueden deteriorar el metabolismo lipídico y glucídico, tener efectos pro-inflamatorios o pro-trombóticos, además de inhibir la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos. Existen múltiples adipoquinas con efectos delétereos cuya secreción está aumentada en los adipocitos hipertróficos, entre las que destacan la leptina, resistina, angiotensina, citoquinas pro-inflamatorias y quemoquinas.¹⁰ Paralelamente, estos adipocitos de gran tamaño secretan menor cantidad de adiponectina, una de las pocas adipoquinas con efectos antagónicos a los recién descritos. Producto de este ambiente auto/paracrino pro-inflamatorio, el tejido adiposo (TA) es infiltrado por macrófagos, que a su vez secretan moléculas pro-inflamatorias, alterando aún más el perfil secretor del TA, lo que perpetúa el fenómeno. Lo descrito anteriormente sustenta la observación que el tamaño del adipocito del tejido adiposo

abdominal subcutáneo se relaciona de manera directa con la resistencia a la insulina, siendo también un factor de riesgo de diabetes tipo 2.

En contraposición con lo que se pensaba algunas décadas atrás, el número de adipocitos no es estático. En efecto, existen células precursoras en el estroma del tejido adiposo que bajo los estímulos adecuados pueden diferenciarse a células adiposas maduras.¹² La hiperplasia, es decir, proliferación de precursores y posterior diferenciación a adipocitos, sería beneficiosa en condiciones de obesidad, pues disminuiría la necesidad de hipertrofiar las células adiposas y de esta forma prevenir el depósito ectópico de grasa.

Todo lo anterior permite plantear que las características de la expansión de la masa adiposa influirán de forma importante en el desarrollo de alteraciones metabólicas propias de la obesidad, entre ellas la resistencia a la insulina. Aunque la evidencia es aún muy limitada, un estudio reciente indica que esto sería efectivo. En dicho estudio se señala que los obesos sin RI (medidos por clamp euglicémico-hiperinsulinémico) presentan un menor depósito adiposo visceral, una mayor cantidad de adipocitos pequeños, mayores niveles séricos de adiponectina, menor infiltración de macrófagos y células adiposas de mayor sensibilidad a insulina que las procedentes de sujetos obesos con RI.¹³

De esta forma, un tejido adiposo que se expande sin alterar sus características biológicas, podría condicionar una obesidad inocua desde el punto de vista metabólico y cardiovascular. Es así que una alternativa para prevenir las complicaciones asociadas a la obesidad sería favorecer la expansión de la masa adiposa. Existen diversos modelos en ratones que demuestran esta hipótesis. En tanto, en humanos este mecanismo protector podría estar operando en respuesta al tratamiento con agentes farmacológicos como las tiazolidinedionas (agonistas de PPAR γ 2). En efecto, estos pacientes usualmente manifiestan un aumento de la masa adiposa concomitante con una reducción de la RI.¹⁰

Resistencia a la insulina secundaria a ingesta alimentaria.

Un estudio reciente establece, que la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad aumenta considerablemente el riesgo de padecer diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, e hígado graso no alcohólico. Juntos se los conoce como síndrome metabólico, pero ¿Cómo la obesidad promueve resistencia a la insulina?, es algo que aún no se conoce por completo. Las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres y citoquinas proinflamatorias, el estrés en el retículo endoplásmico (ER), y el estrés oxidativo están

elevados en la obesidad y se ha demostrado que inducen resistencia a la insulina. Sin embargo, pueden ser eventos finales que sólo se desarrollan después de la ingesta excesiva de nutrientes crónica.¹⁴

La naturaleza del evento inicial que produce resistencia a la insulina en el comienzo de la ingesta excesiva de calorías y ganancia de peso, sigue siendo desconocida. El mismo estudio demostró que la alimentación de los hombres sanos con 6000 kcal/día de la dieta común de los EE.UU. (50% carbohidratos (CHO), 35% de grasa, y 15% de proteína) para 1 semana produjo un rápido aumento de peso de 3,5 kg y la rápida aparición (Después de 2 a 3 días) de resistencia a la insulina sistémica y en el tejido adiposo, además de estrés oxidativo pero no inflamatorio del retículo endoplásmico. En el tejido adiposo, el estrés oxidativo da como resultado una amplia oxidación y carbonilación de numerosas proteínas, incluyendo la carbonilación del GLUT4 cerca del canal de transporte de la glucosa, lo que probablemente resulte en la pérdida de la actividad de GLUT4.¹⁴ Estos resultados sugieren que el evento inicial causado por la sobrealimentación puede ser el estrés oxidativo, que produce resistencia a la insulina, al menos en parte, a través de carbonilación y la inactivación inducida por la oxidación de GLUT4.¹⁴

Nueva Teoría: Mecanismo de la Resistencia a la Insulina.

Los datos epidemiológicos y experimentales implican a los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) en el desarrollo de resistencia a la insulina, sin embargo los mecanismos que subyacen a este permanecen poco claros. La resistencia a la insulina en el músculo esquelético deriva del exceso de acúmulo de especies de lípidos, un proceso que requiere lípidos transportados por la sangre que atraviesan inicialmente la pared del vaso sanguíneo. ¿Cómo se produce este transporte transendotelial y cómo se regula?, no se conocen bien. Un estudio logró aprovechar el PPAR γ 1A (también conocido como PGC-1 α ; codificado por el Ppargc1a), un coactivador transcripcional que regula programas generales del consumo de ácidos grasos, para identificar al 3-hidroxiisobutirato (3 - HIB), un intermediario catabólico de los BCAA de la valina, como un nuevo regulador paracrino del transporte de ácidos grasos trans-endoteliales.¹⁵

Se logró encontrar que el 3 - HIB es secretado por las células musculares, activa el transporte endotelial de ácidos grasos, estimula la absorción de ácidos grasos por el músculo in vivo y promueve la acumulación de lípidos en el músculo, lo que

conduce a resistencia a la insulina en ratones. A la inversa, la inhibición de la síntesis de 3 - HIB en las células musculares bloquea la capacidad del PGC -1a, para promover la absorción endotelial de ácidos grasos. Los niveles de 3 - HIB son elevados en los músculos de los ratones (de prueba) db/db con diabetes y de sujetos humanos con diabetes, en comparación con aquellos sin diabetes. Estos datos revelan un mecanismo en el cual el metabolito 3-HIB, regularía el flujo transendotelial de ácidos grasos y vincula la regulación del flujo de ácidos grasos por el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada BCAA, proporcionando una explicación mecanicista de cómo un aumento del flujo catabólico de los BCAA puede causar diabetes.¹⁵

Prevalencia.

A diferencia de la rareza con que se encuentra resistencia a otras hormonas (tiroideas, gonadotropinas, etc.), la resistencia a la insulina tiene una alta prevalencia en la población mexicana general, presentándose muchas veces asociada a entidades patológicas como la obesidad, hipertensión, hiperuricemia, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, etc.¹⁶ Por eso, se ha calculado que aproximadamente un 25 a 35% de la población occidental presenta esta condición (8). La resistencia a la insulina está presente en más del 69 % de los adultos estadounidenses que tienen sobrepeso u obesidad.⁵

Aguilar-Salinas, en una muestra representativa de la población mexicana, halló una prevalencia del 59% de Resistencia a la insulina.¹⁷

Diagnóstico.

La resistencia a la insulina generalmente no tiene síntomas. Las personas pueden tener esta condición durante varios años sin saber que la tienen. Las personas con una forma grave de resistencia a la insulina puede tener manchas oscuras de la piel, por lo general en la parte posterior del cuello, también pueden aparecer en los codos, las rodillas, los nudillos y las axilas. Esta condición se llama acantosis nigricans.¹⁸

La resistencia a la insulina puede ser determinada mediante un clamp euglicémico-hiperinsulinémico. Esta técnica consiste en infundir insulina a una tasa fija, mientras se administra glucosa a una tasa variable con el objeto de fijar (clamp) la glicemia a un nivel dado, usualmente 90 mg/dL. En sujetos con menor grado de resistencia a la insulina

(sensibles a insulina) se requerirá una mayor tasa de infusión de glucosa para mantener la euglicemia. La aplicación de este método es compleja, laboriosa y costosa, lo cual ha incentivado el desarrollo de otros métodos para evaluar la resistencia a la insulina, fundamentalmente basadas en estimaciones de la glicemia e insulinemia en ayuno o en respuesta a una dosis oral estándar de glucosa.¹⁹

El gran valor clínico que tiene la determinación del grado de resistencia a la insulina de los pacientes y de la población general ha hecho que proliferen gran cantidad de métodos. Entre los distintos métodos basados en medidas basales figura el Homeostatic Model Assessment (HOMA). El cálculo se establece a partir de la relación entre la glucemia basal y los niveles de insulina, evaluando el balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina. Es el método más usado y publicado. Esta sola razón le confiere un valor añadido, ya que permite la comparación entre los estudios que lo han utilizado. El método HOMA tiene una ventaja adicional, pues permite valorar la funcionalidad de la célula beta (HOMA-B). Este procedimiento presenta buenas correlaciones con el clamp euglucémico y con el test de tolerancia intravenosa a la glucosa.²⁰

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las patologías crónicas más prevalentes, y se caracteriza por un incremento en la resistencia a la insulina y/o el deterioro de la secreción de ésta.²¹ Distintos estudios muestran de forma inequívoca que la tolerancia a la glucosa depende de la interacción entre la resistencia a la insulina y la secreción de insulina. El progresivo deterioro de uno de estos dos procesos, o de ambos, lleva a una situación de intolerancia a la glucosa y, posteriormente, a la DM2. Sin embargo, no está del todo claro cuál de los dos eventos precede al otro.²² Independientemente de cuál aparezca antes, la valoración cuantitativa de la resistencia a la insulina y de la secreción de ésta reviste gran importancia en el estudio del metabolismo hidrocarbonado. Se han puesto a punto distintos métodos experimentales con el fin de estudiar estos procesos, que varían en complejidad y en su interpretación.

El clamp euglucémico es el método de referencia para medir la sensibilidad a la insulina. También se han utilizado otros métodos para la evaluación de la sensibilidad a la insulina, como el test de tolerancia intravenosa a la glucosa con toma de múltiples muestras (FSIGT), pero en líneas generales resultan complicados, costosos y de difícil aplicación en grandes estudios.²³ Debido a los inconvenientes técnicos y de interpretación que presentan estas pruebas, se ha desarrollado otra serie de métodos más sencillos que se fundamentan en

medidas basales y que pueden ser utilizados para evaluar la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina en grandes poblaciones.²⁴

La concentración plasmática de la glucosa y de insulina en condiciones de ayuno es característica de cada persona. Las concentraciones de ambas se encuentran íntimamente conectadas, de modo que cuando se produce un cambio en una de ellas la otra experimenta una modificación para compensar el cambio. En líneas generales, dichos procesos (resistencia a la insulina y secreción de insulina) se encuentran relacionados de forma inversa, y es aconsejable el estudio simultáneo de ambos.

Descripción del modelo HOMA.

Entre los distintos métodos basados en medidas basales figura el Homeostatic Model Assessment (HOMA), un modelo matemático ampliamente utilizado en numerosos estudios que fue descrito por primera vez en 1985 por Matthews et al.²⁵ Esta sola razón le confiere un valor añadido, ya que permite la comparación entre los diversos

estudios que lo han utilizado. El HOMA tiene una ventaja adicional, ya que, además de la resistencia a la insulina (HOMA-IR), permite valorar la funcionalidad de la célula beta (HOMA-B). El cálculo está basado en la relación entre la glucemia basal y los niveles de insulina, evaluando el balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina. Estos valores de glucosa e insulina son modificados por unos valores numéricos, calculados a partir de los modelos matemáticos originales y que hacen que estas fórmulas tengan una buena correlación con los resultados obtenidos mediante el clampeuglucémico-hiperinsulinémico. Las fórmulas propuestas para el cálculo del HOMA-IR y del HOMA-B se recogen en las imágenes de la parte superior de esta página (Figura 6).

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glucemia en ayuno (mg/dl)} \times \text{insulinemia basal (uU/ml)} / 405$$

$$\text{HOMA-IR} = \text{Insulina en ayunas (uUI/ml)} \times \text{Glucosa en ayunas (mmol/L)} / 22.5$$

$$\text{HOMA-B} = 20 \times \text{insulina en ayunas (uUI/ml)} / \text{glucosa en ayunas (mmol/L)} - 3.5$$

Figura 6. Fórmulas propuestas para cálculo de HOMA-IR y HOMA-B. Obtenido de Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.

El HOMA es un modelo en el que, al analizar los diferentes elementos que intervienen en la homeostasis de la glucosa y que también influyen en la secreción de insulina, se elabora un gráfico donde se representa la concentración de insulina plasmática en ayunas frente a la concentración de glucosa en ayunas que se esperaría obtener en los diferentes grados de deficiencia secretora de la célula beta y de resistencia a la insulina.²⁶ De esta forma se

puede estimar, gracias al gráfico, el grado de resistencia a la insulina y la función de la célula beta que se esperaría tuviera cualquier paciente conociendo su glucemia e insulinemia.

Estos modelos han sido utilizados para calcularse a partir de las distintas combinaciones de glucemia frente a insulina plasmática en estado fisiológico de los diversos procesos del organismo implicados en la regulación del metabolismo de la glucosa.²⁷ Como han señalado recientemente Wallace et al., la curva original de respuesta de la célula beta se realizó basándose en una serie de suposiciones sobre el estado metabólico del individuo. Estos modelos se obtuvieron experimentalmente a partir de estudios realizados tanto en animales como en humanos.

En un individuo que estuviese completamente sano, con un índice de masa corporal normal y sin antecedentes familiares de diabetes mellitus, se presume que el HOMA-B se situaría alrededor del 100% y el HOMA-IR estaría muy cercano a 1. Valores por encima de 1 representarán un nivel creciente de resistencia a la insulina. Sin embargo, cada estudio debe establecer su propio valor de normalidad para el HOMA-IR en una población de sujetos normoglucémicos. Por ejemplo, como pudo comprobarse en un estudio realizado en San Antonio (Texas, EE.UU.) (28), se han encontrado diferencias significativas en la resistencia a la insulina medida mediante el HOMA entre mexicanos y blancos no hispanos, tanto en individuos sanos como en pacientes con intolerancia a la glucosa o con diabetes. Esto evitaría posibles errores cuando se comparan estudios procedentes de diferentes áreas.

Hace algunos años, los mismos autores que propusieron el uso del HOMA como medida de la resistencia a la insulina y la funcionalidad de la célula beta han corregido dichos modelos matemáticos, ya que los creadores del HOMA son conscientes de que las ecuaciones originales del HOMA-IR y HOMA-B pueden sistemáticamente infravalorar la sensibilidad a la insulina y sobreestimar la función de la célula beta. Una de las causas fundamentales por las que se produce este error es que el modelo HOMA fue calibrado con los métodos de análisis de insulina utilizados en 1970, y estos métodos han cambiado de forma considerable en las últimas décadas. Los nuevos modelos que proponen (HOMA2) se alejan de la relación lineal entre glucosa e insulina y ofrecen modelos más complejos elaborados con un programa informático.³⁰ En el HOMA2 se han introducido una serie de modificaciones en las suposiciones tenidas en cuenta a la hora de calcular el modelo, como

por ejemplo el incremento de la resistencia hepática, el incremento de la curva de secreción de insulina para unas concentraciones de glucosa por encima de 180 mg/dL, la contribución de la proinsulina circulante y las pérdidas renales de glucemia. El HOMA2 daría un valor de sensibilidad a la insulina, en vez del de resistencia a la insulina (HOMA2-%S, donde el 100% es el valor normal), y una valoración de la función de la célula beta (%B). Los cambios introducidos hacen que este nuevo modelo pueda usarse para determinar la sensibilidad a la insulina y la función de la célula beta en un rango de 1-300 μ U/L para la insulinemia y de 20-450 mg/dL para la glucemia. Es decir, ajustan el modelo para su utilización en situaciones de hiperinsulinemia y/o hiperglucemia bastante elevadas. También realizan cambios teniendo en cuenta la mejora experimentada en los distintos métodos analíticos empleados para medir la insulina y el péptido-C plasmático (el modelo HOMA2 está disponible en www.OCDem.ox.ac.uk).

Una forma de obtener una mayor validez del HOMA original es calcularlo con la media de varias determinaciones basales. Cuando se utiliza el modelo HOMA original, el uso de una única medida basal aporta un coeficiente de variación intraindividual del 10,3% para el HOMA-IR y del 7,7% para el HOMA-B.³⁰ Cuando se utiliza la media de tres determinaciones basales de glucosa e insulina, estos coeficientes de variación disminuyen al 5,8 y el 4,4%, respectivamente. Sin embargo, estas diferencias en los coeficientes de variación no se observan cuando se utiliza el nuevo HOMA2 corregido ($r= 0,99$; $p= 0,0001$)

Punto de corte.

El primero en definir el punto de corte para diagnóstico de resistencia insulínica mediante HOMA fue Bonora, que junto a sus colaboradores lo describió como el límite inferior del mayor quintil de HOMA-IR en 225 adultos con tolerancia normal a la glucosa e IMC < de 25 kg/m², pertenecientes al estudio Bruneck. Este valor correspondió a 2,77.²⁸ A partir de entonces diversas publicaciones otorgaron diferentes valores de corte de acuerdo a la población evaluada, por ejemplo el estudio Teheraní de lípidos y glucosa cuyos resultados fueron publicados en el 2015 concluye, un valor de 1.85 para el HOMA-IR en mujeres y 2.17 para los varones (31). En Chile, un estudio en 120 adultos aparentemente sanos entre 19 y 40 años, observó que el promedio más una desviación estándar correspondía a un índice HOMA de 2,5 proponiéndose así este valor como punto de corte para definir resistencia a la insulina en la práctica clínica y para estudios poblaciones en ese país,²⁹ sin embargo más adelante los resultados publicados por Garmendia, mencionan un valor de

corte de 2.6 para la población adulta chilena, dato que coincide con los resultados de un estudio realizado en el INER de la ciudad de México.³² Posiblemente estos resultados se vean apoyados por los hallazgos del estudio del Rancho Bernardo de los Estados Unidos, que permitió determinar que la población latina tiene una mayor predisposición a presentar resistencia a la insulina. En México, se considera que existe resistencia a esta hormona cuando el valor de HOMA es mayor o igual a 2.5 de acuerdo a lo notificado en población mexicana.³³

Un estudio reciente propone la adición de los componentes del análisis del síndrome metabólico como criterio para establecer los puntos de corte de HOMA -IR para definir resistencia a la insulina en lugar de utilizar un percentil de la distribución de la población. La consideración de la presencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas para establecer este punto de corte aumentaría su utilidad clínica en la identificación de aquellos pacientes en los que la presencia de múltiples factores de riesgo metabólicos imparte un aumento del riesgo cardio-metabólico. En resumen, con el aumento de la prevalencia de la obesidad y la diabetes, el estudio de la resistencia a la insulina y la composición corporal, se ha convertido en un área importante de investigación en los países desarrollados y una tarea central de salud pública. El efecto de la edad y el sexo en la capacidad del índice HOMA-IR para identificar sujetos con riesgo cardio-metabólico fenotípico debe tenerse en cuenta en la estimación de sus valores en diferentes poblaciones. El umbral de los niveles de HOMA-IR para definir resistencia insulínica debe ser modificado por la edad en mujeres no diabéticas.⁷

Métodos basados en determinaciones basales.

El gran valor clínico que tiene la determinación del grado de resistencia a la insulina de los pacientes y de la población general ha hecho que proliferen gran cantidad de métodos. La sencillez del método constituye un gran valor añadido. Muchas aproximaciones se han realizado con determinaciones basales que son, sin duda, más aplicables que los tests dinámicos más complejos. Estos métodos utilizan en sus fórmulas fundamentalmente los valores basales de insulina y glucosa, pero hay algunos que también utilizan los valores de ácidos grasos no esterificados (NEFA) o los niveles basales de triglicéridos. Una de las ecuaciones más empleadas es el QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Chek Index), que

es un HOMA modificado, ya que utiliza insulina y glucosa pero aplicando una transformación logarítmica. En la figura 7 se muestran las ecuaciones de los métodos basales publicados hasta la actualidad y que han sido comparados con el clamp euglucémico.³⁴

En esta comparación de métodos con el clamp euglucémico realizada en sujetos del San Antonio Heart Study. A pesar de haber utilizado una gran base de datos, los autores constataron que no existían diferencias importantes entre los distintos métodos basales empleados para valorar la resistencia a la insulina, tanto en individuos con normopeso como en sujetos con sobrepeso.

- | | |
|----|--|
| 1. | FPI: se valora exclusivamente la insulina en ayunas |
| 2. | QUICKI: $1 / (\log(\text{insulina}) + \log(\text{glucosa}))$ |
| 3. | G/I ratio: glucosa / insulina |
| 4. | Belfiore GLY: $2 / (\text{insulina} \times \text{glucosa}) + 1$ |
| 5. | QUICKI revisado: $1 / \log(\text{glucosa}) + \log(\text{insulina}) + \log(\text{NEFA})$ |
| 6. | McAuley: $e \text{ elevado a } (2.63 + 0.28 \text{ inv}(\text{insulina}) + 0.31 \text{ in}(\text{triglicéridos}))$ |
| 7. | Belfiore FFA: $2 / (\text{insulina} \times \text{NEFA}) + 1$ |

Figura 7. Ecuaciones de los métodos basales publicados hasta el momento y que fueron comparados con el clamp euglucémico. Imagen obtenida de ³⁴. Ruige JB, Mertens SL, Bartholomeeusen E, Dirinck E, Ferrannini E, Van Gaal LF. Fasting-based estimates of insulin sensitivity in overweight and obesity: a critical appraisal

Otros investigadores han planteado que la sola medición de insulinemia basal puede ser un buen indicador de resistencia a la insulina, en sujetos con tolerancia normal a la glucosa, por su buena correlación con la sensibilidad a la insulina evaluada con el método de Clamp.

En relación al punto de corte para definir resistencia a la insulina (no con índice de HOMA), Laakso et al observaron que con un valor mayor de 13 uU/mL un 74% de los sujetos son resistentes a la insulina, mientras que McAuley et al. consideran que un valor de 12,2 uU/mL presenta una buena relación entre sensibilidad y especificidad, aunque otros estudios han planteado puntos de corte más elevados de alrededor de 16 uU/mL pero en base a un criterio de riesgo metabólico o cardiovascular asociado. El punto de corte de 12 uU/ml es el más utilizado en la práctica clínica, además de concordar con un índice HOMA de 2,5 cuando se considera el punto medio del rango normal de glicemia de ayuno (85 mg/dL). En general se ha demostrado que los indicadores de RI basados en mediciones de ayuno representan la resistencia a la insulina hepática, y que no muestran una buena correlación con la RI periférica (muscular y/o de adipocitos), ni son buenos indicadores de RI en sujetos con glicemia alterada en ayuno o diabetes.¹⁰

Existen algunas otras propuestas para el diagnóstico de resistencia a la insulina, es el caso de la fórmula presentada a continuación y que toma en cuenta los valores de glucosa y triglicéridos en ayunas.³⁵

Fórmula:
$$\frac{(\text{glucosa sanguínea en ayuno} \times \text{triglicéridos en ayuno})}{2}$$

En este caso se multiplica la glucosa sanguínea en ayuno por los triglicéridos en ayuno dividiendo luego el resultado entre 2, hombres con valores de 8.82 o más y mujeres con valores de 8.73 o más, tienen altas probabilidades de ser resistentes a la insulina y el doble de posibilidades de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en el futuro.³⁵

Se presenta además una tabla de pruebas de resistencia a la insulina con sus puntos de corte para el diagnóstico.³⁵

Tabla 2. Pruebas de resistencia a la insulina.

PRUEBA	RESULTADOS
Insulina en ayuno	Debajo de 5mU/L es bueno; por encima de 12mU/L es muy probable el diagnóstico de resistencia a la insulina
Glucosa sanguínea en ayuno	Debe ser inferior a 85
Triglicéridos en ayuno (grasa en sangre)	Idealmente debajo de 100mg/dl. Por encima de 150mg/dl probable desarrollo de RI
HDL	Por encima de 40mg/dl en varones es bueno, por encima de 50mg/dl en mujeres es bueno.
Hs-PCR (Proteína C reactiva altamente sensible)	Este es un marcador inflamatorio. Por debajo de 1mg/dl es bueno.
Ácido úrico	Debe estar por debajo de 5mg/dl en mujeres y 6 mg/dl en varones.

Menopausia.

La menopausia, puede ser definida como el cese de la función ovárica que conduce a una disminución brusca de las hormonas producidas en éste órgano, afectando prácticamente la homeostasis de todo el organismo y ocasionando riesgos para la salud. La transición de la fase reproductiva a la postmenopáusica conlleva una serie de cambios físicos y psicológicos que pueden afectar de distinta manera a cada paciente. El envejecimiento del aparato reproductor femenino inicia en el momento del nacimiento y continúa a la largo de la vida, consiste en una pérdida progresiva de ovocitos que finalmente dará lugar a que aparezca la menopausia natural alrededor de los 48 a 52 años, teniendo como promedio en México los 49 años de edad.⁴³

Durante la transición a la menopausia las mujeres experimentan muchos cambios físicos, la mayoría de los cuales son resultado tanto del hipoestrogenismo resultante del agotamiento ovárico, como el envejecimiento. Todas las mujeres experimentan la menopausia, sin embargo la manera en que lo percibe cada una es diferente y es influenciada por el estilo de vida, los factores demográficos y la actitud de cada mujer.

Nomenclatura.

Buscando otorgar un carácter homogéneo a la terminología empleada, el Grupo de Trabajo de los Estadios del Envejecimiento Reproductivo (STRAW) del 2001, de manera conjunta con los institutos nacionales de salud y la sociedad Norteamericana de Menopausia, crearon un sistema que divide el proceso continuo de envejecimiento en siete etapas, cinco de ellas preceden a la menopausia y dos son posteriores a la misma; se toma en cuenta además que no todas las mujeres cursarán con todos los estadios, pues algunas “saltarán” etapas. Sólo existe un marcador, las irregularidades menstruales, que pueden utilizarse para definir y establecer de forma objetiva lo que se denomina transición menopáusica.⁴⁴

Periodo menstrual final (FMP)

<i>Etapas:</i>	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
<i>Terminología:</i>	Reproductiva			Transición de la menopausia		Perimenopausia	Posmenopausia	
	Temprana	Máxima	Tardía	Temprana	Tardía*		Temprana*	Tardía
<i>Duración de la etapa:</i>	Variable			Variable		a 1 años	b 4 años	Hasta la muerte
<i>Ciclos menstruales:</i>	Variable a regular	Regular		Longitud variable del ciclo (> 7 días, diferente del normal)	Ciclos con días y un intervalo de amenorrea (60 días)	Amenor. x 12 meses	Ninguno	
<i>Sistema endocrino:</i>	FSH normal		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

**Etapas con más probabilidad de caracterizarse por síntomas vasomotores ↑ = elevación*

Figura 8. Etapas/nomenclatura del envejecimiento reproductivo normal en mujeres; Estudio (STRAW). Obtenida de: Constanza Gutiérrez Ruiz, et al. CRITICALLY APPRAISED TOPICS “Estadios en el envejecimiento reproductivo de la mujer” (45) FSH: Hormona folículo estimulante

En el 2011 y tras 10 años de creación de la clasificación STRAW para los estadios de la vida reproductiva de la mujer, se realiza una nueva reunión de expertos con el fin de actualizar los criterios antes descritos, de esta manera se crea el “gold standard” actual llamado STRAW +10, este simplifica los criterios de sangrado para el inicio y el final de la transición, recomienda modificaciones a los criterios del final de la etapa reproductiva y de la posmenopáusica inicial, proporciona información en la duración del final de la transición y del inicio de la posmenopausia, y recomienda su aplicación independientemente de la edad de la mujer, etnia, peso, o estilos de vida.

Sin embargo cabe destacar que deja fuera, de todas maneras, a un importante grupo; las mujeres con: Síndrome de ovario poliquístico, insuficiencia ovárica prematura, enfermedades crónicas o pacientes con histerectomía y/o ablación endometrial por tener un comportamiento incierto o diferente respecto a las mujeres sanas. Si bien estos sesgos se muestran como importantes, es la mejor evidencia disponible actualmente, ya que resume el conocimiento existente en este tema y permite ordenar la nomenclatura actual para utilizarla tanto en la práctica clínica como en la investigación.

Etapa	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Terminología	Reproductiva				Transición a la menopausia		Posmenopausia				
	Temprana	Óptima	Tardía		Temprana	Tardía	Temprana		Tardía		
					Perimenopausia						
Duración	Variable				Variable	1-3 años	2 años (1+1)		3-6 años		Vida restante
Criterios principales											
Ciclo menstrual	Variable o regular	Regular	Regular	Cambios sutiles en el flujo y la longitud	Longitud variable Diferencia persistente ≥ 7 días en la longitud de ciclos consecutivos	Intervalo de amenorrea ≥ 60 días					
Criterios de apoyo											
Endocrinos FSH AMH Inhibina B			Baja Baja	Variable* Baja	↑ Variable* Baja	↑ >25 UI/L** Baja	↑ Variable Baja	Estable Muy baja	Muy baja		
Recuento de los folículos antrales			Bajo	Bajo	Bajo	Baja	Muy bajo	Muy bajo			
Características descriptivas											
Síntomas						Probablemente síntomas vasomotores	Muy probablemente síntomas vasomotores			Exacerbación de los síntomas de atrofia urogenital	

* Toma de la muestra de sangre en los días 2 a 5 del ciclo; ↑ = elevación.

** Nivel esperado aproximado con base en estudios que utilizan el estándar hipofisario internacional actual.

Figura 9 Etapas del envejecimiento normal de la mujer 2011 (STRAW +10)

Resistencia a la Insulina en la menopausia.

La menopausia es una etapa que está marcada por el inicio de la declinación de la función ovárica, motivada por el paulatino agotamiento o atresia folicular, lo cual provoca a la larga la desaparición de la ovulación y de folículos ováricos que puedan responder a las gonadotropinas; esto se asocia entonces a la falta de producción de hormonas sexuales femeninas como los estrógenos y la progesterona. Típicamente, se ha identificado a la estrona como el estrógeno más importante en la posmenopausia. Este es el resultante de la conversión a nivel de los tejidos periféricos de la androstenodiona. Por otro lado, los niveles de hormonas como el estradiol son muy bajos, con un aumento marcado en las concentraciones de FSH y en menor medida de la LH, de tal forma que el cociente FSH/LH se invierte y es mayor de 1. Es por esta razón que los valores de FSH por encima de 40 UI/L son compatibles con la interrupción completa de la función ovárica.³⁷

Para la población femenina la menopausia es un factor de riesgo cardiovascular fuerte, después de la hipertensión arterial y el sobrepeso. En los países de América latina, donde

las mujeres se controlan periódicamente con estudios como el de Papanicolau y la mamografía, las muertes anuales debidas a cáncer de mama y/o útero ascienden a 1.700 por año, mientras que las causadas por enfermedad cardiovascular alcanzan a 12.000 por Año.³⁶ Este riesgo cardiovascular se ve aún más afectado cuando la paciente desarrolla un estado de resistencia a la insulina, el cual empeora el pronóstico.

Alteraciones metabólicas propias de la menopausia.

La menopausia está asociada a múltiples alteraciones metabólicas: Alteraciones de las lipoproteínas, la acción de la insulina sobre el metabolismo carbohidratos, distribución de la grasa corporal, factores de la coagulación y función vascular. Diferentes mecanismos son los responsables de tales eventos, pero podría haber un factor común a todos ellos que sería la IR conformando el síndrome metabólico.

Los factores etiológicos serían: la hipoestrogenemia de la menopausia, el envejecimiento, el sedentarismo, el sobrepeso, hábito de fumar, etc. La menopausia produce aumento en los niveles plasmáticos de triglicéridos en un 10%, lo cual sugiere que el efecto fisiológico de los estrógenos es reducir los triglicéridos. Los niveles de estos están íntimamente asociados a la obesidad abdominal. La menopausia se asocia con aumento de la lipoproteinlipasa en la perimenopausia, siendo la alteración lipídica más temprana.³⁷

La reducción de la respuesta pancreática a la glucosa y aumento de la vida media de la insulina están relacionadas con la menopausia, y si bien no hay aumento de la Insulina Resistencia (IR) en forma inmediata después de la misma, existe relación entre el tiempo de la menopausia y el desarrollo de IR, independientemente de la edad cronológica de la mujer. La distribución de la grasa corporal tipo androide o central, con aumento de la grasa visceral, es un factor independiente de riesgo cardiovascular. La grasa visceral es un tejido metabólicamente muy activo produciendo gran cantidad de ácidos grasos libres (AGL). En los años posteriores a la menopausia, asociado con el envejecimiento, hay aumento de la distribución de tipo androide de la mujer.

En el sistema hemostático la menopausia se asocia con aumento del factor VII, fibrinógeno y PAI-1, como también de la ATIII y el plasminógeno. Los niveles bajos de la SHBG es hoy un marcador de la IR y es un predictor del riesgo de diabetes.³⁷

Alteraciones cardiovasculares en la menopausia.

En los últimos años, la evidencia de que la menopausia produce un aumento en las enfermedades cardiovasculares en las mujeres igualándolo o superando la frecuencia de los hombres de la misma edad, han llevado a suponer que el hipoestrogenismo pudiera ser uno de los factores causales. En efecto estudios epidemiológicos han demostrado que las mujeres que son suplementadas con estrógeno después de la menopausia disminuyen su tasa de enfermedad cardiovascular en forma significativa.

Los elementos responsables de estos cambios son los siguientes:

- Cambios lipídicos
- Cambios en los mecanismos de aterogénesis
- Cambios vasculares

Alteraciones lipídicas: la menopausia produce una elevación en los niveles de colesterol total y una disminución en los niveles de colesterol HDL (factor protector o colesterol "bueno"). Si bien el colesterol no es el único de los factores necesarios para inducir aterogénesis estos cambios son claramente desfavorables y aumentan el riesgo de enfermedad vascular especialmente coronaria.³⁷

Cambios en los mecanismos de la aterogénesis: la ausencia de estrógeno produce un cambio en los niveles de oxidación del colesterol de las LDL.

Las LDL son las lipoproteínas que producen los depósitos lipídicos en la pared arterial. La captación de estas lipoproteínas por los macrófagos se ve aumentada cuando estas moléculas están oxidadas. El estado de oxidación se ve favorecido cuando no existen estrógenos. Además del aumento del flujo de colesterol de LDL (aterogénico), a nivel de las arterias existen otras condiciones relacionadas con el hipoestrogenismo que favorecen la aterosclerosis. Uno de ellos es la alteración del metabolismo de la insulina que ocurre en la menopausia. En este estado ocurre un cierto grado de insulino-resistencia en las mujeres hechos que también favorece la aterogénesis. Cambios vasculares: el tono arterial está regulado por una serie de mediadores locales y sistémicos. Los estrógenos parecen modular alguna de las acciones o secreción de estos mediadores. Uno de los más importantes es la endotelina (vasoconstrictor) y el óxido nítrico (vasodilatador) producido localmente en las arterias. Los estrógenos parecen favorecer la vasodilatación arterial aumentando la concentración local de ácido nítrico y disminuyendo la endotelina. Por lo tanto, la disminución de los niveles estrogénicos inducirán un estado con mayor

propensión a la vasoconstricción arterial y esto es especialmente válido en las arterias coronarias.³⁷

Además parecen existir otros elementos aún no bien establecidos, por los que la ausencia de estrógenos induce inestabilidad vasomotora (esto puede tener relación con la aparición de bochornos y con alteraciones cardiovasculares a nivel de perfusión de órganos).³⁷

Cuando considerar patológica la RI durante la menopausia.

Los cambios hormonales que ocurren en la perimenopausia, principalmente la caída de estrógenos, contribuyen sustancialmente al aumento de obesidad abdominal central en la paciente, que la lleva a la morbilidad física y psicológica adicional.³⁸

Otros autores indican que la RI es una condición fisiológica asociada a los cambios corporales relacionados con la edad, tales como el aumento de adiposidad central y la presencia de sarcopenia. Se debe considerar patológica en el adulto mayor cuando existan condiciones clínicas que otorguen un mayor riesgo de enfermedades específicas, tales como prediabetes, hipertensión arterial, esteatosis hepática no alcohólica y enfermedad cardiovascular.³⁹

Uso de pruebas habituales para el diagnóstico de RI en la menopausia.

Los test diagnósticos HOMA-IR, insulinemia basal y los derivados de la postsobrecarga oral a la glucosa no están suficientemente validados en este grupo.⁴⁰ En Chile, un estudio en individuos mayores de 60 años, no diabéticos, describió un valor de HOMA-IR mayor a 2,6 como punto de corte. Si bien es factible de ser utilizado, debe analizarse en conjunto con las manifestaciones clínicas presentes, siendo ideal contar con puntos de corte para cada país o región.

Tratamiento de la resistencia a la insulina en la menopausia?

Previo a la decisión, debe considerarse el estado general del paciente y en casos de edad avanzada sus perspectivas de vida, teniendo una actitud conservadora en aquellos individuos más frágiles. Dado los cambios propios de la edad se debe fomentar el ejercicio físico en los adultos mayores, cuyo efecto sobre la insulinosensibilidad es especialmente significativo e independiente de la baja de peso en este grupo.

Se recomienda un programa que alterne ejercicios de fuerza con ejercicios aeróbicos.⁴¹El régimen es un pilar importante y se debe indicar un aporte calórico adecuado para la mantención o recuperación del estado nutricional. El uso de dietas estrictas y fomentar una pérdida de peso excesiva no se recomienda.

Debe recordarse que el IMC normal a esta edad es hasta 27 kg/mt². El tratamiento farmacológico no es recomendado en este grupo. Incluso en prediabetes su utilización es discutible, ya que en el estudio DPP (Diabetes Prevention Program) a diferencia de los cambios en el estilo de vida, el uso de metformina fue ineficaz en prevenir la progresión a la enfermedad en mayores de 60 años.³⁹

Guía para el manejo de la resistencia a la insulina.

Esta guía publicada el 2015, sugiere un abordaje completo en el tratamiento de la resistencia a la insulina, el cual incluirá: El diagnóstico dietético del paciente, con hincapié en las expectativas y motivación del paciente, el apoyo familiar, la evaluación nutricional, el ejercicio físico, el consumo de sustancias nocivas como el alcohol y el tabaco, patologías asociadas como el sobrepeso u obesidad, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiacas, hipertensión, intolerancia a la glucosa, disfunción tiroidea, síndrome de Cushing, osteoartritis, colecistitis, reflujo gástrico, estrés, depresión, etc; Se tomará en cuenta también las medidas antropométricas, el consumo de medicamentos que afecten la sensibilidad a la insulina.

Una vez evaluado el paciente, se deberá seguir con el tratamiento dietético, que es la clave para la mejoría de comorbilidades y beneficios en la calidad de vida a futuro, se debe tomar en cuenta que muchas veces la pérdida de peso no se verá reflejada ampliamente en el aspecto físico, sin embargo la mejoría fisiológica y metabólica serán importantes incluso con una pérdida de peso mínima. Los objetivos en manejo dietético de la resistencia a la insulina serán:

- Mejora de la sensibilidad a la insulina por la restricción del contenido de carbohidratos de la dieta.
- La mejora y la normalización de los parámetros de la salud metabólica.
- La pérdida de peso de 10 a 15 % (20 % en el caso de la etapa de la obesidad 3) y el mantenimiento del peso durante 2-5 años.
- Mantener o mejorar la masa muscular.

- Máxima saciedad a través de proteínas, grasas y fibra.
- Suministro óptimo de vitaminas y minerales.
- Mejora de la calidad de vida

A continuación el gasto energético, aquí se debe tomar en cuenta que las personas con mayor cantidad de tejido graso, tienen un metabolismo más lento, lo cual es importante al momento de calcular el gasto energético. Además recordar que la pérdida de peso no se dará sin que antes exista un déficit de energía, generalmente un déficit de 600 calorías habrá de forzar al cuerpo a metabolizar tejido graso. La masa grasa no puede ser medida correctamente con la circunferencia de la cintura: esta medición indica la grasa abdominal, pero no da una visión del porcentaje de grasa visceral y masa libre de grasa. Esto se hace mejor con un medidor de impedancia de cuatro puntos. Una gran circunferencia de la cintura sin embargo, es una manera fácil de establecer resistencia a la insulina.

Los carbohidratos son un punto clave en el manejo de la resistencia a la insulina, ya que una restricción de los mismos logra una gran disminución de los niveles séricos de glucosa, por lo que suele ser el paso inicial en el tratamiento de pacientes con DM tipo2, estos deben ser reemplazados por proteínas y grasas.

Las grasas, se debe entender que estas no deben ser eliminadas de la dieta, ya que juegan un rol importante tanto en el sabor como en la saciedad y dependiendo de la restricción de carbohidratos las grasas pueden aportar hasta el 50% de la energía. Las dietas tradicionales asociadas a pérdida de peso son bajas en grasa, causando una ingesta demasiado baja de los ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles: D, E, A y K.

- La ingesta de grasas saturadas de los productos lácteos no es tan perjudicial como se pensaba anteriormente.
- Es preferible el consumo de ácidos grasos monoinsaturados, como el aceite de oliva, el aguacate y los ácidos grasos poliinsaturados en el pescado y las nueces.
- Reemplazar las grasas saturadas por ácidos grasos omega - 3 (pescado) o ácidos grasos alfa-linoleico en nueces, semillas y huesos.
- Una dieta baja en carbohidratos y alta en grasas reduce la grasa abdominal e intramuscular y aumenta la sensibilidad a la insulina en adultos con riesgo

de diabetes tipo 2. Esto conduce a una mejor pérdida de peso, mayor disminución de la grasa intramuscular e intra-abdominal y disminución de la secreción de insulina.

Respecto a las proteínas, la dieta debe tener de 1 a 1.5 g / kg peso de las mismas, estas se ocupan de brindar saciedad, además que mantienen la masa muscular y ayudan a disminuir la masa grasa corporal después de un año. Las proteínas se deben repartir en las comidas, se deben dar 3 gramos de leucina en cada comida; la caseína y la Whey protein (proteína del suero de leche) evitarán junto a la leucina, la disminución del tejido muscular y hepático.

Respecto al mantenimiento de la masa muscular, hasta hace a algunos años el enfoque del manejo en la pérdida de peso era que la restricción calórica era eficaz. El resultado era, además de pacientes que pasaban hambre, la disminución de la masa muscular. Hoy se sabe que el aporte de proteínas a dosis ya mencionadas logrará que el paciente pierda peso al mismo tiempo que mantiene la masa muscular y ósea.

La fibra es un elemento importante en el manejo de la obesidad, ya que la obesidad es capaz de inducir constipación, flatulencias, etc., que conllevan al fracaso del tratamiento. La ingesta de fibra diaria puede ser tan baja como 25 gramos, pero al mismo tiempo es efectiva para la corrección de estos problemas.

La suplementación con vitaminas y minerales resulta importante, ya que muchos de ellos son necesarios para un adecuado funcionamiento corporal, por ejemplo el magnesio y la vitamina D, reducen la resistencia a la insulina y mejoran la producción de esta hormona; además la vitamina D es esencial para mantener la masa muscular y previene las infecciones.

El ejercicio físico, es esencial para reducir la RI y para lograr la pérdida de peso, el ejercicio constante provoca efectos antiinflamatorios fuertes, probablemente a causa de la influencia del ejercicio sobre el sistema inmune, y por medio de la reducción de la grasa visceral. El ejercicio también provoca una reducción de la liberación de citoquinas pro-inflamatorias y quimiocinas de los adipocitos. Los ejercicios de resistencia conducen a reducir la inducción de la señalización pro-inflamatorias y la obesidad. También disminuye la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo. Durante el entrenamiento de las células musculares probablemente se liberan muchas citoquinas anti-inflamatorias. Se aconseja caminar, nadar

y montar en bicicleta, una hora por día. En la fase de arranque cada dos días para evitar el sobre-entrenamiento, se han visto buenos resultados en pacientes que realizaron ejercicio moderado/intenso durante 150 minutos por semana. Los pacientes con muy poca masa muscular, mejoran este problema con el levantamiento de pesas. La falta de sueño conduce a la resistencia a la insulina. El sueño juega un papel clave en la homeostasis del metabolismo de la glucosa, el cual normalmente tiene un patrón diario con variaciones intra-individuales de tolerancia a la glucosa: El gasto de glucosa es mayor en el estado de vigilia y más bajo durante el Sueño NO REM. La falta de sueño conduce a un aumento de la producción de glucosa con un 22%, lo que sugiere resistencia a la insulina hepática.⁴²

Manejo farmacológico de la resistencia a la insulina.

Considerando que la resistencia insulínica, es una condición metabólica que condiciona un mayor riesgo cardiovascular y de diabetes tipo 2, es cada vez más frecuente observar en la práctica clínica el uso de fármacos insulinosensibilizadores en sujetos sin diabetes tipo 2. Entre estos fármacos, el más usado es la metformina, aunque muchos estudios clínicos también han probado la eficacia de las tiazolidinedionas (rosiglitazona, pioglitazona) para tratar estados de resistencia a la insulina y de esta forma disminuir sus efectos deletéreos a largo plazo. Las condiciones clínicas en que se ha estudiado con mejores resultados el manejo farmacológico de la resistencia a la insulina, especialmente con metformina, son la glicemia alterada de ayuno y/o intolerancia a la glucosa, el síndrome de ovarios poliquísticos e infertilidad asociada, la esteatosis hepática no alcohólica, y el síndrome metabólico y lipodistrofia asociado al tratamiento del VIH.

En estudios de prevención de diabetes se ha observado que las terapias farmacológicas que reducen la resistencia a la insulina disminuyen significativamente el riesgo de diabetes tipo 2, aunque cuando se comparan con terapia basada en cambios en estilos de vida, su efectividad no siempre es mayor. En el estudio DPP, el uso de metformina 850 mg/2 veces al día redujo el riesgo de diabetes en 31% en comparación con un 58% logrado con cambios en estilos de vida. En el estudio de prevención de diabetes de la India, la reducción del riesgo de diabetes después de 30 meses de seguimiento (28%), fue similar entre el grupo de estilo de vida y el grupo con metformina 1000 mg al día, en cambio en un estudio efectuado en China, la rama de tratamiento con metformina 750 mg al día logró una reducción significativamente mayor en el riesgo de diabetes que el grupo con cambios en estilo de vida (77% vs. 43%). Aún con esta evidencia, la metformina no está indicada para

la prevención de la diabetes en la mayoría de los países. Sin embargo consensos independientes de la American Diabetes Association (ADA), y de la International Diabetes Federation (IDF), han recomendado el uso de metformina, en conjunto con la intervención sobre el estilo de vida, en pacientes con glicemia alterada de ayuno o intolerancia a la glucosa, con edad menor de 60 años, antecedentes familiares de diabetes y presencia de obesidad u otros componentes del síndrome metabólico (hipertensión, HDL bajo, aumento de triglicéridos). La recomendación más reciente de la ADA establece que la indicación de metformina para la prevención de diabetes tipo 2 puede ser considerada en sujetos de mayor riesgo, como aquellos con múltiples factores de riesgo, especialmente si estos muestran progresión de la hiperglicemia (ej. HbA1C $\geq 6\%$), a pesar de intervención en el estilo de vida. Otros fármacos sensibilizadores a la insulina, como las tiazolidinedionas, no se han considerado en las recomendaciones principalmente por su alto costo, perfil adverso de seguridad y falta de persistencia de su efecto a largo plazo.

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a la insulina se define actualmente como una respuesta biológica alterada a la acción de la insulina por parte de tejidos periféricos, principalmente músculo y tejido adiposo, que tiene como respuesta una readaptación metabólica del organismo con una mayor producción de esta hormona, pero que en casos crónicos, sin saber muy bien cuando ni porque, deriva en un agotamiento pancreático y el inevitable desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. La literatura mundial reporta prevalencias que oscilan ampliamente dependiendo de la población estudiada, sugiriéndose una tasa de 25 a 35% para la población occidental.

Las mujeres postmenopáusicas, constituyen un grupo de pacientes muy sensible debido a múltiples causas, por ejemplo una disminución fisiológica de hasta el 30% del metabolismo basal, el incremento cercano al 10% en los niveles plasmáticos de triglicéridos, la disminución de la actividad física, que responde no sólo a la edad, sino también a enfermedades concomitantes, la redistribución de tejido graso con predominio de grasa visceral metabólicamente activa y otros factores más, que elevan esta etapa de la vida de la mujer a una considerada de alto riesgo cardiovascular. Si a todo esto sumamos el desarrollo de resistencia a la insulina, no solo aumentamos el riesgo de padecer diabetes tipo 2, sino que potencializamos la liberación de sustancias aterogénicas a la sangre como parte del mecanismo de acción de la resistencia a la insulina, con lo que la probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares crece aún más. El presente estudio, permitirá obtener un mejor panorama de la incidencia de esta condición en las mujeres postmenopáusicas que acuden a consulta en este Hospital.

3.2 JUSTIFICACIÓN.

La importancia de un estudio radica en la capacidad que éste tiene, de aportar información útil y/o novedosa a partir de la cual se puede prevenir o mejorar el manejo de cierta patología. La resistencia a la insulina ha sido bien estudiada en diversas partes del mundo y México no ha sido la excepción, por lo que existen diversos trabajos publicados que se enfocan en los efectos de ésta entidad en la población pediátrica, en adolescentes, o en mujeres y hombres obesos, sin embargo pese a todo esto, se carece de información acerca de la presencia de resistencia a la insulina y por lo tanto de sus efectos adversos, en mujeres postmenopáusicas que como ya se pudo observar, tienen un riesgo cardiovascular incrementado.

Esta es la importancia de trabajar sobre este grupo de mujeres, a las que podríamos llamar vulnerables, y debido a que la consulta de Climaterio y Menopausia dependiente de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México, tiene una alta afluencia de pacientes postmenopáusicas, se abre una oportunidad inmejorable para generar información y por lo tanto proponer mejores opciones preventivas e incluso terapéuticas que las beneficien.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la incidencia de resistencia a la insulina en pacientes postmenopáusicas que asisten a consulta de Biología de la Reproducción Humana durante el periodo 2016 - 2017 en el Hospital Juárez de México?

5. OBJETIVOS.

Objetivo General.

Conocer la incidencia de resistencia a la insulina en pacientes postmenopáusicas que asisten a consulta de Biología de la Reproducción Humana durante el periodo 2016 – 2017 en el Hospital Juárez de México.

Objetivos específicos.

- Identificar a todas las mujeres postmenopáusicas que acudieron a consulta de climaterio en el periodo de tiempo establecido y cuyo índice de HOMA-IR fue igual o superior a 2.5
- Conocer la distribución de casos nuevos de resistencia a la insulina según diversas variables, como: edad, tipo de menopausia y estadio STRAW+10 en el que se encuentra la paciente.
- Determinar la frecuencia con la que se presentan algunos otros factores de riesgo cardiovascular en éstas pacientes, como el índice de masa corporal alterado, circunferencia de cintura mayor a 88 cm e hipertensión arterial sistémica.
- Determinar la frecuencia de acantosis nigricans en pacientes con resistencia a la insulina.

6. DISEÑO METODOLÓGICO.

6.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.

- Estudio descriptivo y prospectivo.

6.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN.

- *Área de estudio:* El área de estudio estará comprendida por la clínica de Climaterio y Menopausia, dependiente del servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México.
- *Universo.* El universo de estudio corresponderá al total de pacientes postmenopáusicas atendidas en la consulta de Climaterio y Menopausia del servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México.

Criterios de selección de pacientes:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Pacientes postmenopáusicas que acudan al servicio de climaterio del Hospital Juárez de México.	Pacientes en transición a la menopausia o cualquier otra etapa diferente a la postmenopausia.
Pacientes cuyas pruebas de laboratorio, sean realizadas en el Hospital Juárez de México.	Pacientes que cuenten con diagnóstico de diabetes mellitus y/o resistencia a la insulina de diagnóstico previo o en tratamiento.
	Pacientes con expedientes clínicos incompletos, extraviados o cuyo acceso no sea posible por cualquier otra situación.

6.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES. (OPERACIONALIZACIÓN)

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	UNIDADES	TIPO DE VARIABLE
Resistencia a la insulina	Pérdida de la respuesta normal o fisiológica de las células tisulares periféricas, a la acción de la insulina.	Estado pre-patológico caracterizado por la falta de una respuesta fisiológica a la insulina.	Índice de HOMA-IR	---	Cualitativa dicotómica
Índice HOMA-IR	Fórmula matemática que permite valorar el índice de resistencia a la insulina y la funcionalidad de la célula beta, mediante la medición de glucosa e insulina en ayuno.	Fórmula matemática para diagnóstico de resistencia a la insulina cuando su valor es igual o superior a 2.5	Cálculo matemático: Glucosa (mg/dl) por insulina (mg/dl) dividido entre 405.	---	Cuantitativa Continua
Postmenopausia	Periodo de tiempo en la vida de la mujer, que se presenta después de la menopausia	Cualquier lapso de tiempo después de la menopausia.	Estudio STRAW +10	---	Cualitativa dicotómica

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	UNIDADES	TIPO DE VARIABLE
Glucosa	Carbohidrato que constituye la principal fuente de energía para el metabolismo celular.	Glúcido cuyo valor de laboratorio ayuda a diagnosticar resistencia a la insulina.	Prueba de laboratorio	mg/dl	Cuantitativa Continua
Insulina	Hormona polipeptídica sintetizada en las células beta del páncreas, tiene por función mantener la homeostasis glicémica.	Hormona cuyo valor de laboratorio ayuda a diagnosticar resistencia a la insulina.	Prueba de laboratorio	mg/dl	Cuantitativa Continua

6.4 TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Recolección de Información.

Los datos fueron recolectados de manera directa del expediente clínico de pacientes postmenopáusicas que acudieron a consulta en la clínica de Climaterio y Menopausia del Servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México, estos datos consistieron en resultados de laboratorio de glucosa e insulina en ayuno, obtenidos mediante punción venosa en el laboratorio del mismo hospital y que sirvieron para el cálculo del índice HOMA-IR. Posteriormente estos datos fueron depositados en una base de datos de EXCEL hasta su análisis y posterior publicación.

7. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.

Número de Pacientes Incluidas en el Estudio.

El número de pacientes postmenopáusicas atendidas desde el 1ro de marzo de 2016 hasta el 28 de febrero de 2017, fue de 869 mujeres, se aclara que no se tomaron en cuenta consultas subsecuentes. Del total de 869 mujeres, 228 fueron excluidas según criterios de selección planteados por el estudio, por lo que el número final de pacientes incluidas en el trabajo, se redujo a 641 mujeres (Tabla y gráfico 1)

Tabla 1. Número de pacientes evaluadas.

Total de mujeres atendidas (postmenopáusicas)	Número de pacientes excluidas	Número final de pacientes incluidas
869	228	641

Gráfica 1. Número de pacientes evaluadas.



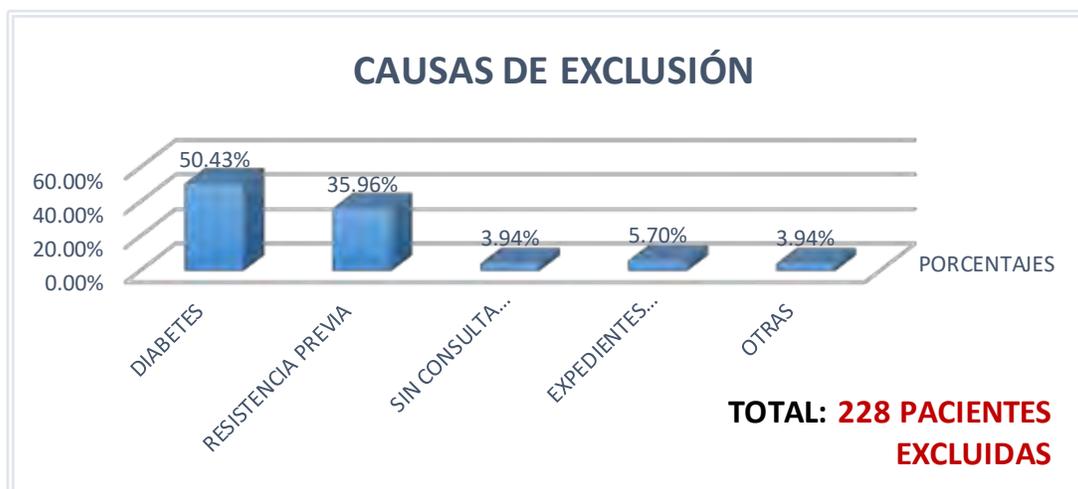
Causas de Exclusión del Estudio.

Se aplicaron los criterios de selección a 869 mujeres postmenopáusicas atendidas en la Clínica del Climaterio del Hospital Juárez de México, excluyéndose a 228 pacientes que no cumplían los criterios para participar del proyecto, el número final de mujeres postmenopáusicas incluidas fue de 641 y las principales causas de exclusión fueron: Presencia de diabetes (50.4%), resistencia a la insulina diagnosticada previamente (35.9%), problemas con los expedientes clínicos (5.7%), falta de retorno a consultas subsecuentes mientras duró el estudio (3.9%) y otras causas (3.9%). Tabla y gráfica 2.

Tabla 2. Causas de exclusión.

	Número	Equivalencia en Porcentaje (%)
Total de Pacientes Excluidas	228	100
Diabetes	115	50.4
Insulino-Resistencia previa	82	35.9
Fallas con los expedientes	13	5.7
Sin consultas subsecuentes	9	3.9
Otras causas	9	3.9

Gráfica 2. Causas de Exclusión.



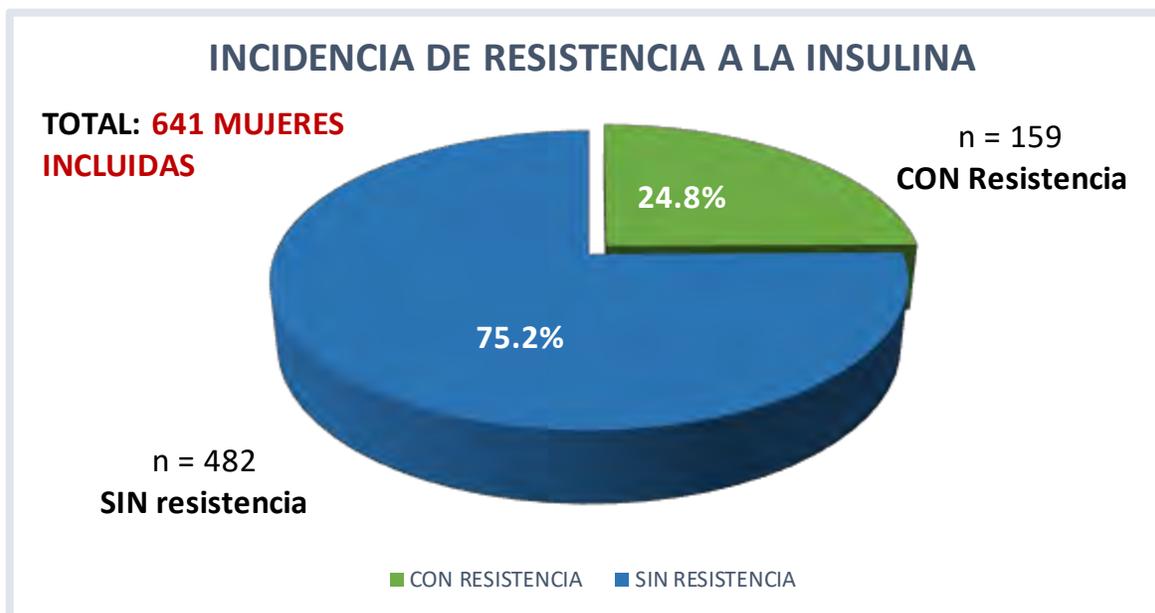
Incidencia de Resistencia a la Insulina.

Tras haberse incluido 641 mujeres para el estudio, se identificaron 159 pacientes postmenopáusicas que desarrollaron resistencia a la insulina entre el 01 de marzo de 2016 y el 28 de febrero de 2017; que representa el 24.8% del total de la población estudiada. Los detalles se muestran a continuación (tabla y gráfica 3).

Tabla 3. Casos nuevos de Resistencia a la Insulina.

	Número	Equivalencia en Porcentaje (%)
Mujeres con resistencia a la insulina	159	24.8
Mujeres sin resistencia a la insulina	482	75.2

Gráfica 3. Casos nuevos de Resistencia a la Insulina.



Otros Hallazgos.

Además de alcanzar nuestro objetivo principal que fue conocer la incidencia de resistencia a la insulina en pacientes postmenopáusicas, este estudio también nos permitió conocer algunos otros datos relevantes de éstas pacientes como el grupo etario más afectado, el tipo de menopausia más frecuente y el estadio STRAW +10 con mayor compromiso. Por otra parte, debido a la asociación que tiene la resistencia a la insulina con otros factores de riesgo cardiovascular, se consideró importante evaluar el índice de masa corporal y la circunferencia abdominal de éstas pacientes, así como la presencia de hipertensión arterial sistémica. Finalmente por ser un marcador clínico sugerente de insulino-resistencia, se evaluó también la frecuencia de Acantosis Nigricans.

Promedio de edad de las pacientes con Resistencia a la Insulina.

En cuanto a la edad de nuestras pacientes, la edad mínima encontrada fue de 34 años, mientras que la paciente de mayor edad correspondía a un máximo de 73 años; Tomando en cuenta las 159 mujeres postmenopáusicas incluidas en el estudio, se calculó el promedio de edad que éstas tenían, el resultado se estimó en 54.2 años para el total de pacientes postmenopáusicas resistentes a la insulina (tabla 4a).

Tabla 4a. Edad mínima, máxima y edad promedio de pacientes con insulino-resistencia

TOTAL DE PACIENTES	EDAD MÍNIMA	EDAD MÁXIMA	EDAD PROMEDIO
159	34 AÑOS	73 AÑOS	54.2 AÑOS

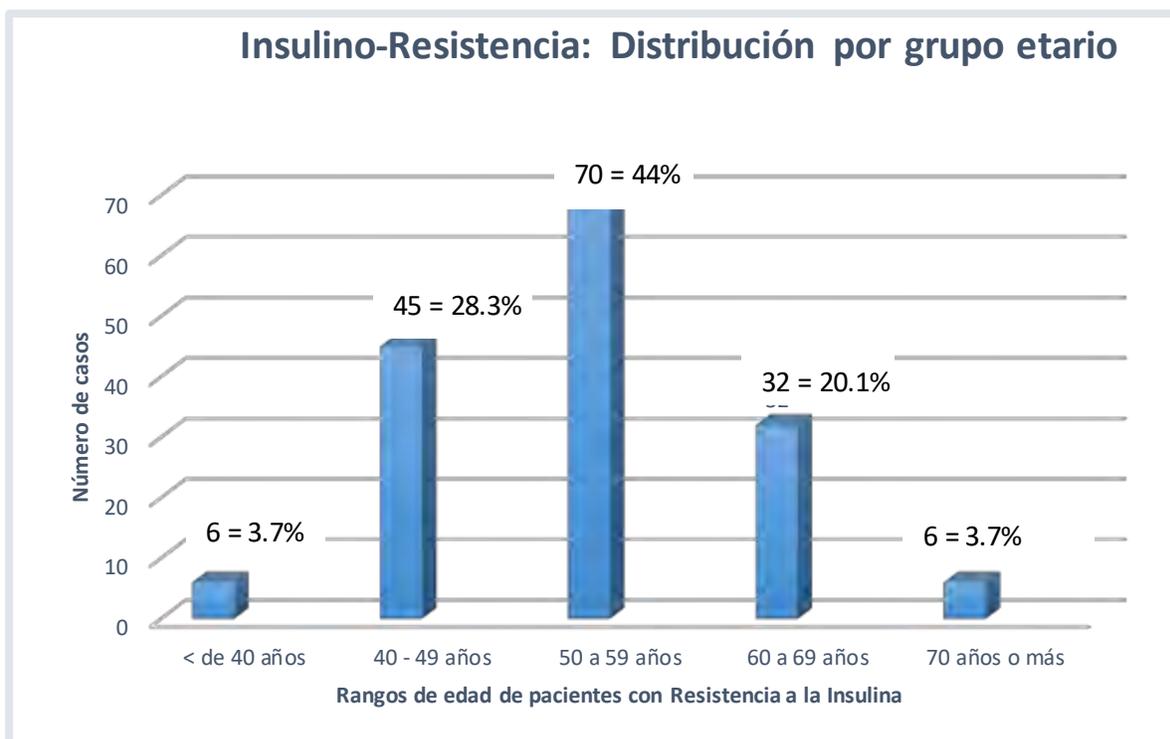
Frecuencia de Resistencia a la Insulina según Grupo Etario.

Se realizó una distribución de pacientes según grupo etario con el fin de identificar el grupo con mayor compromiso, los resultados mostraron que las mujeres más afectadas fueron aquellas cuyas edades estaban comprendidas entre 50 y 59 años con un total de 70 pacientes (44 %), seguidas de las mujeres entre 40-49 años (28.3 %), las de 60-69 años (20.1 %), y finalmente los grupos menos afectados fueron los de edades menores de 40 años e iguales o superiores a 70 años (tabla 4b y gráfico 4).

Tabla 4b. Distribución según grupo etario.

Grupos etarios	Número de pacientes Con resistencia a la insulina	Equivalencia en porcentaje (%)
Menores de 40 años	6	3.7
40 a 49 años	45	28.3
50 a 59 años	70	44
60 a 69 años	32	20.1
70 años o más	6	3.7

Gráfica 4. Distribución según grupo etario.



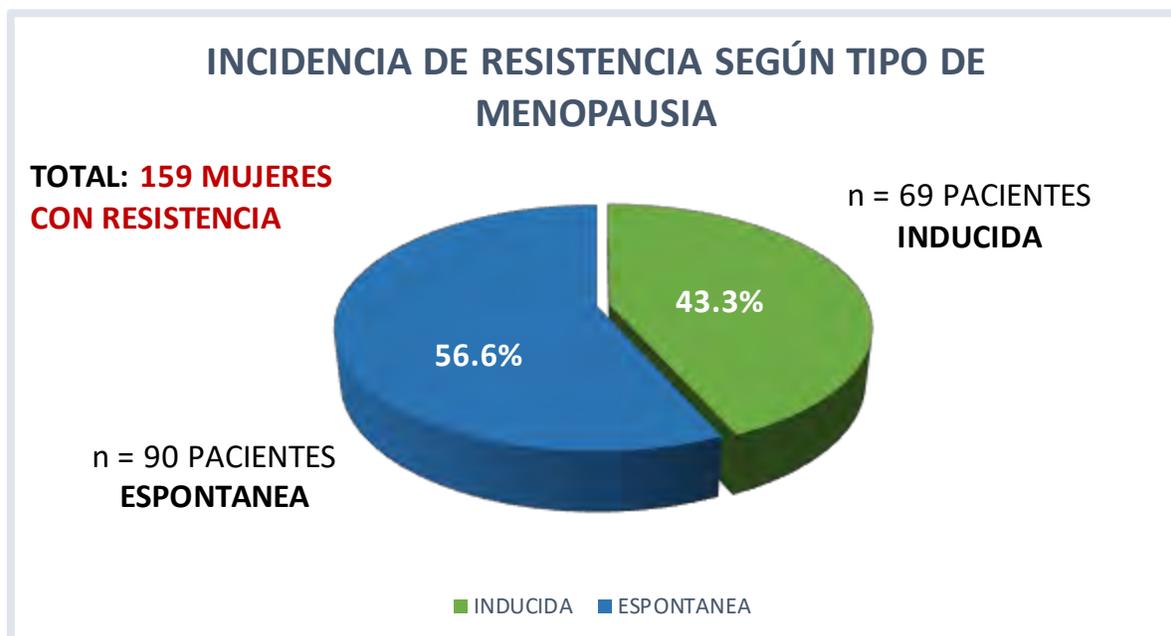
Frecuencia de Resistencia a la Insulina según el tipo de Menopausia.

El tipo de menopausia predominante en las pacientes con resistencia a la insulina fue la menopausia espontánea, ya que del total de 159 mujeres insulino-resistentes, 90 (56.6%) correspondían a éste grupo, mientras que el número de mujeres con menopausia inducida fue de 69 (43.3%), lo que se refleja a continuación (tabla y gráfica 5).

Tabla 5. Tipo de menopausia más frecuente en pacientes con insulino-resistencia.

	Número de Mujeres	Equivalencia en Porcentaje (%)
Total de pacientes Menopáusicas con insulino-resistencia	159	100
Insulino-resistentes con Menopausia Espontanea	90	56.6
Insulino-resistentes con Menopausia Inducida	69	43.4

Gráfica 5. Tipo de menopausia más frecuente en pacientes con insulino-resistencia.



Frecuencia de Resistencia a la Insulina según estadios STRAW+10

La clasificación STRAW+10 nos permite dividir la postmenopausia en una etapa temprana y una tardía según el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de menopausia en la mujer, este estudio buscó determinar la etapa que presenta mayor número de casos de resistencia a la insulina, sin embargo se debe aclarar que *no todas las pacientes son clasificables* en este sistema, razón por la cual del total de 159 mujeres insulino-resistentes, se excluyeron 75 por diversos criterios incompatibles con el STRAW+10, a continuación se detallan esas causas de exclusión. Tabla 6a

Tabla 6a. Causas de exclusión para la clasificación STRAW+10.

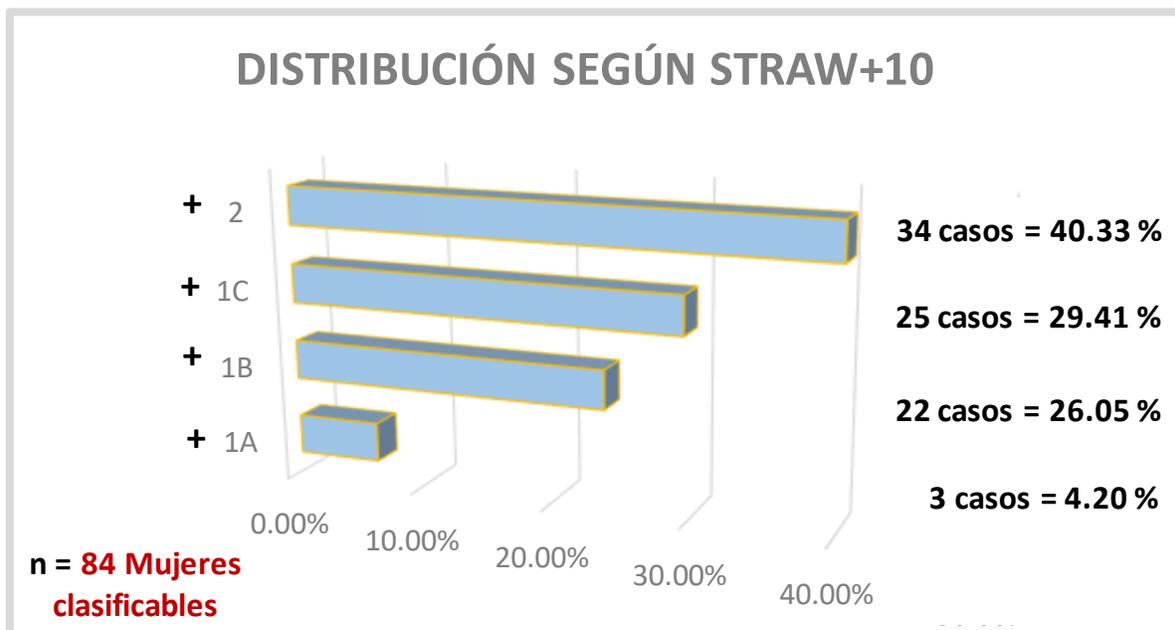
	Número de pacientes excluidas
Total de pacientes excluidas	75
Por Histerectomía secundaria a Miomatosis uterina	55
Por Histerectomía secundaria a Lesiones pre/neoplásicas	9
Por Histerectomía secundaria a Dolor inexplicable	5
Por Radioterapia y Quimioterapia	4
Por Falla ovárica prematura	2

Tras la exclusión de estas 75 pacientes, el estudio contó con 84 mujeres postmenopáusicas insulino-resistentes clasificables por el sistema STRAW+10, los resultados nos muestran que el estadio con mayor incidencia fue el +2, con un total de 34 casos positivos (40.3 %), seguido en orden de frecuencia por: el estadio +1C (29.4%), +1B (26%) y +1A (4.2%). Las gráficas se muestran a continuación (Tabla 6b y gráfica 6)

Tabla 6b. Distribución de resistencia a la insulina según estadios STRAW +10.

	+1A	+1B	+1C	+2
Número de Pacientes con insulino-resistencia	3	22	25	34
Equivalencia en porcentaje (%)	4.2	26	29.4	40.3

Gráfica 6. Distribución de resistencia a la insulina según estadios STRAW +10.



Frecuencia de resistencia a la insulina según Índice de masa corporal.

El Índice de masa corporal (IMC) actúa como un biomarcador estrechamente relacionado con riesgo cardiovascular; inicialmente se determinó que el índice de masa corporal más bajo fue de 20 Kg/m² y el más alto 43.8 Kg/m², para finalmente obtener el promedio de las 159 pacientes insulino-resistentes. Los detalles en la tabla 7a

Tabla 7a. IMC mínimo, máximo y promedio de pacientes insulino-resistentes.

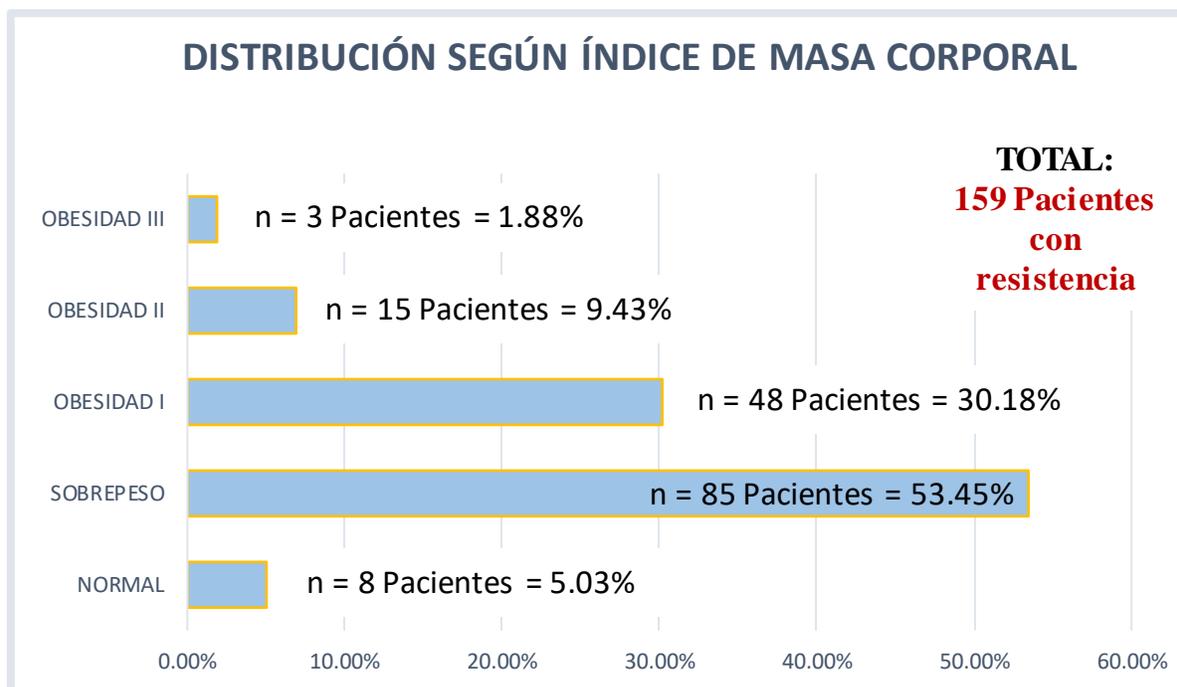
TOTAL DE PACIENTES	IMC MÍNIMO (Kg/m ²)	IMC MÁXIMO (Kg/m ²)	IMC PROMEDIO (Kg/m ²)
159	20	43.8	29.7

Una vez establecido el promedio y recurriendo a la escala planteada por la Organización Mundial de la Salud para la valoración del estado nutricional de las pacientes, se pudo determinar que las mujeres postmenopáusicas con sobrepeso desarrollaron con mayor frecuencia resistencia a la insulina, (85 pacientes: 53.4%), seguidas en orden de frecuencia por: aquellas con obesidad grado I (30.1%), obesidad grado II (9.4%), peso normal (5%) y obesidad grado III (1.8%). A continuación se muestran éstos resultados (tabla 7b y gráfica 7).

Tabla 7b. Distribución según índice de masa corporal.

	Número de Pacientes con resistencia a la insulina	Equivalencia en porcentaje (%)
Peso normal	8	5
Sobrepeso	85	53.4
Obesidad grado I	48	30.1
Obesidad grado II	15	9.4
Obesidad grado III	3	1.8

Gráfica 7. Distribución según índice de masa corporal.



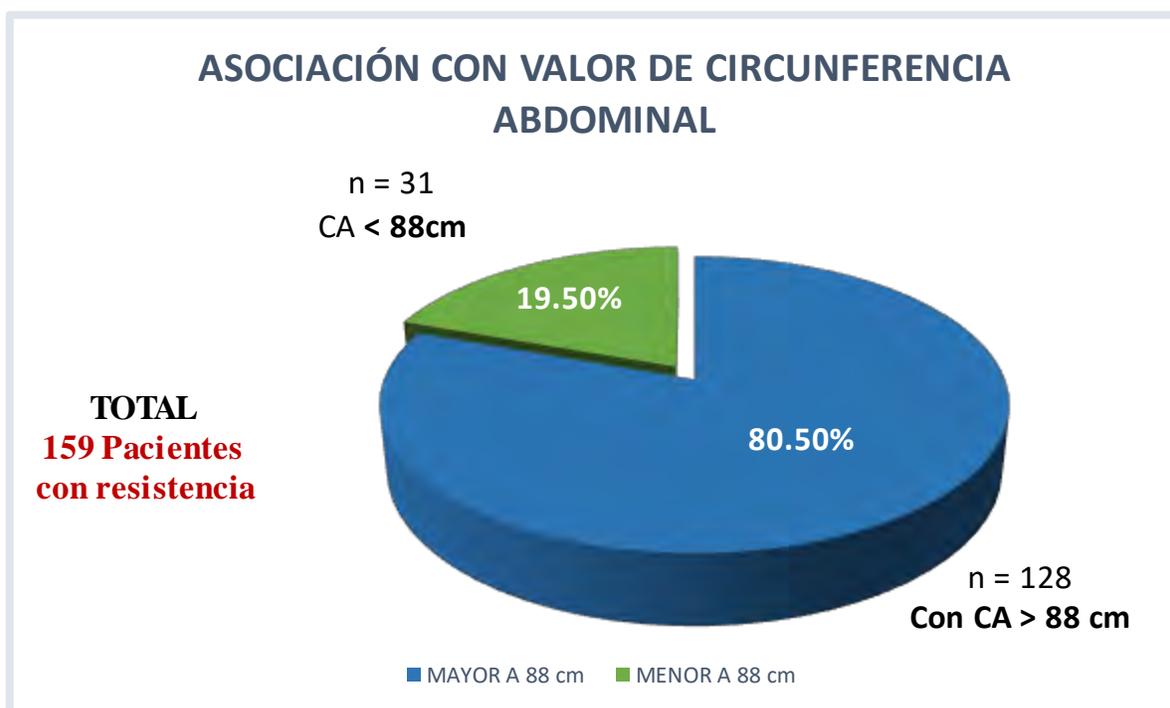
Frecuencia de Circunferencia abdominal superior a 88 cm en mujeres insulino-resistentes.

La circunferencia abdominal (CA), cuyo punto de corte de 88 cm fue propuesto por los criterios ATP-III en el 2001, es una medida antropométrica asociada a riesgo cardiovascular, por lo que este estudio determinó la frecuencia en la que pacientes postmenopáusicas insulino-resistentes presentaban una circunferencia abdominal superior al punto de corte (128 mujeres: 80.5%), los resultados se expresan en la tabla y figura 8.

Tabla 8. Frecuencia de mujeres insulino-resistentes con (CA) superior a 88 cm.

	Número de pacientes	Equivalencia en porcentaje (%)
Diámetro abdominal > 88cm	128	80.5
Diámetro abdominal < 88cm	31	19.5

Gráfica 8. Frecuencia mujeres insulino-resistentes con (CA) superior a 88 cm



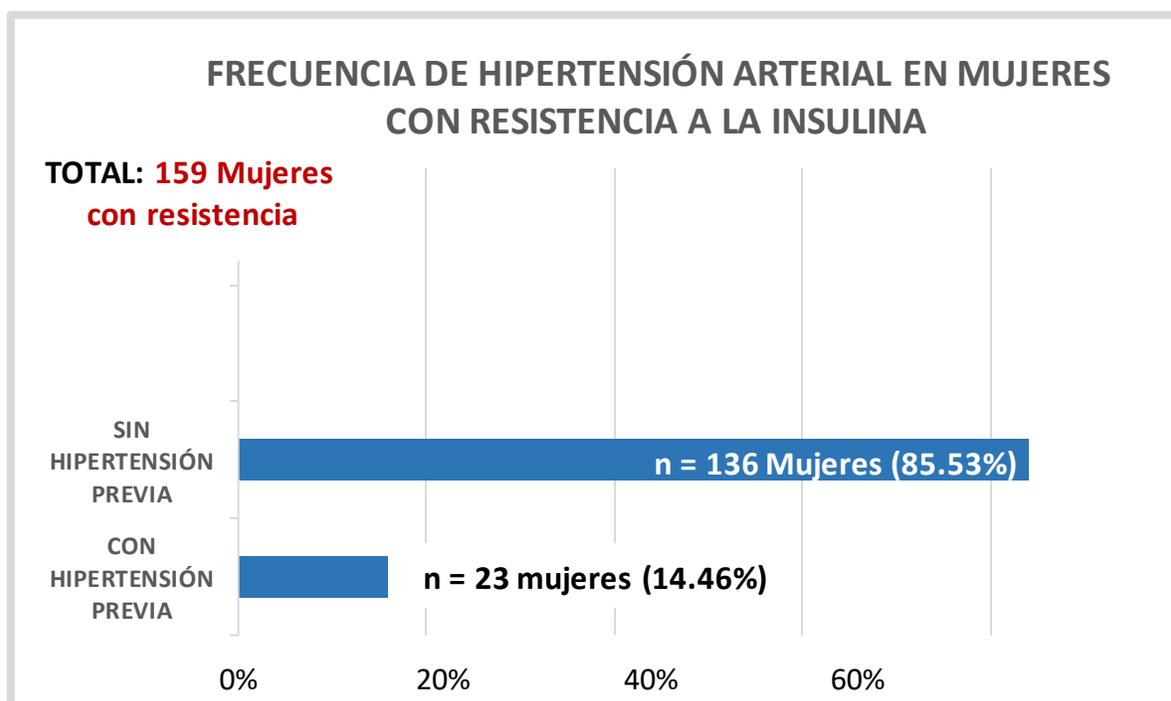
Frecuencia de Hipertensión Arterial Sistémica en mujeres insulino-resistentes.

Es conocida la importancia de la hipertensión arterial sistémica como factor de riesgo cardiovascular, por lo que se evaluó su frecuencia de presentación en mujeres postmenopáusicas con resistencia a la insulina. Los resultados indican que la hipertensión arterial sistémica estuvo presente en 23 mujeres (14.4%), los resultados se expresan en la tabla y gráfica 9.

Tabla 9. Frecuencia de Hipertensión arterial en pacientes insulino-resistentes.

	Número de mujeres	Equivalencia en porcentaje (%)
Pacientes insulino-resistentes CON hipertensión arterial	23	85.5
Pacientes insulino-resistentes SIN hipertensión arterial	136	14.4

Gráfica 9. Frecuencia de Hipertensión arterial en pacientes insulino-resistentes.



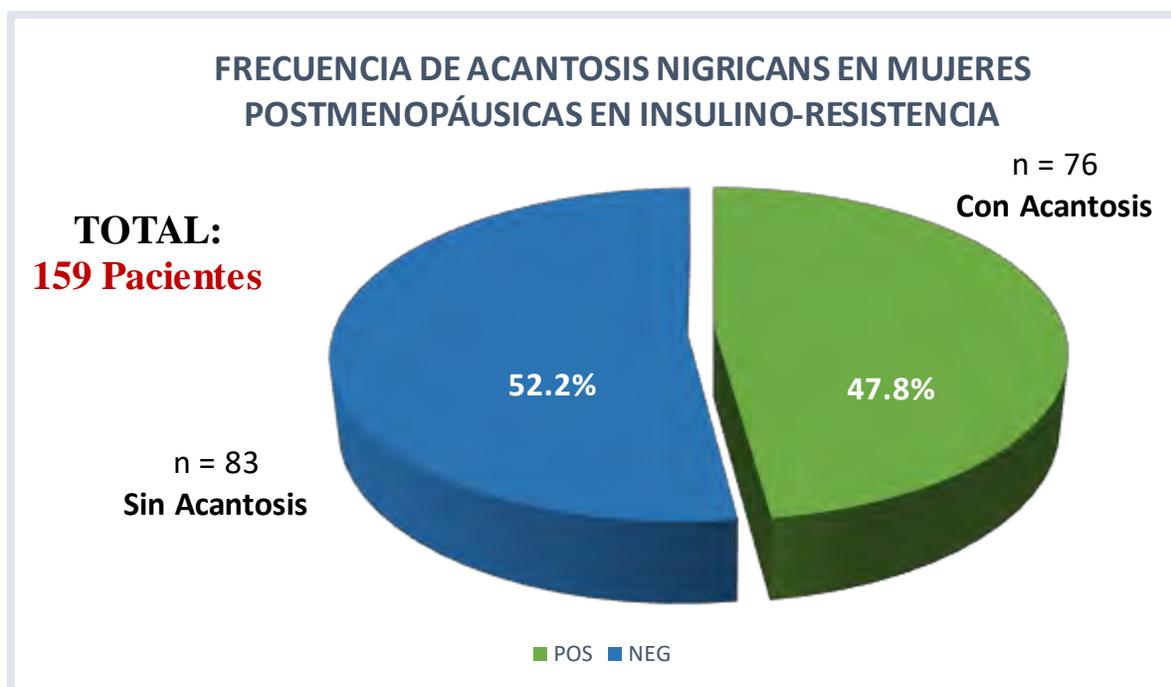
Frecuencia de Acantosis nigricans en pacientes insulino-resistentes.

La acantosis nigricans es un parámetro clínico frecuentemente relacionado con resistencia a la insulina, por lo que éste trabajo buscó determinar la frecuencia con que éste signo se presenta en mujeres postmenopáusicas insulino-resistentes; los resultados reportan que 76 mujeres presentaron acantosis nigricans (47.8%), mientras que 83 estuvieron libres de la misma (52.2%). Los datos se muestran a continuación en la tabla y gráfica 10.

Tabla 10. Frecuencia de Acantosis nigricans en pacientes insulino-resistentes.

	Número de pacientes	Equivalencia en porcentajes (%)
Con Acantosis nigricans	76	47.8
Sin Acantosis nigricans	83	52.2

Gráfica 10. Frecuencia de Acantosis nigricans en pacientes insulino-resistentes.



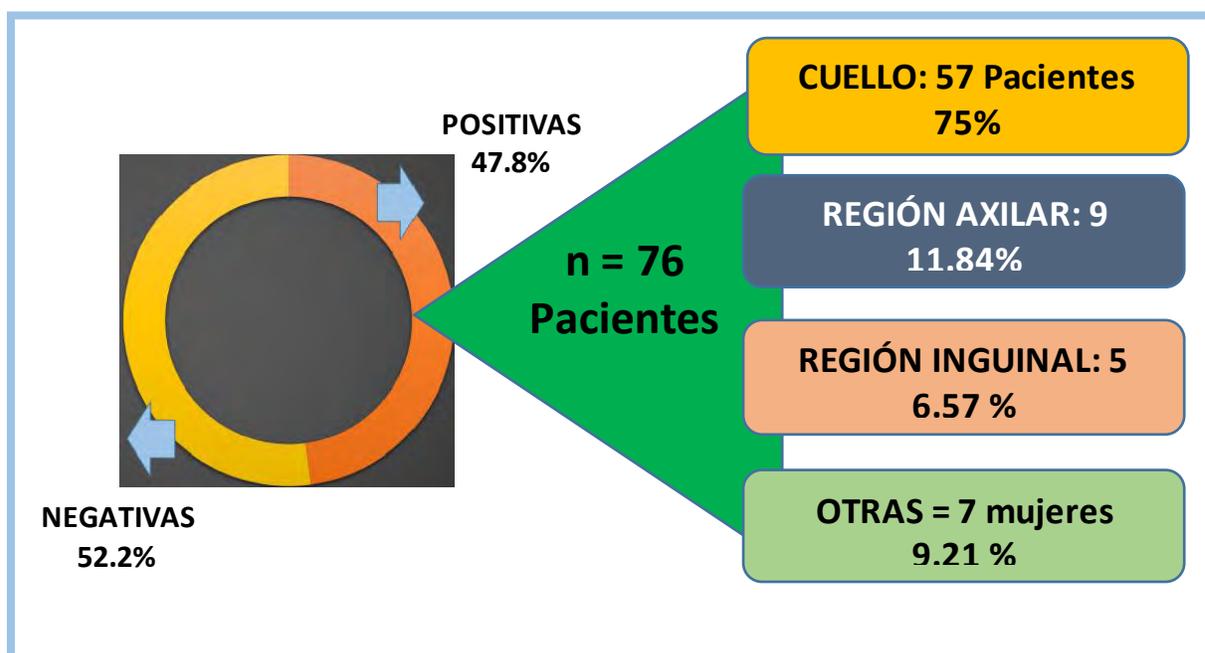
Localización más frecuente de Acantosis nigricans en mujeres insulino-resistentes.

La localización más frecuente de acantosis nigricans en éstas 76 pacientes fue: Cervical en 57 casos (75%), axilar en 9 (11.8%), inguinal en 5 (6.5%) y otras localizaciones en 7 mujeres (9.2%). Se aclara que el número de localizaciones es mayor al número de mujeres identificadas con Acantosis nigricans, debido a que se encontraron casos con localizaciones múltiples. A continuación las gráficas (Tabla y gráfica 11).

Tabla 11. Localización más frecuente de acantosis nigricans en mujeres insulino-resistentes

	Número de pacientes	Equivalencia en porcentajes (%)
Total de mujeres con Acantosis	76	100
Localización cervical	57	75
Localización axilar	9	11.8
Localización inguinal	5	6.5
Otras localizaciones	7	9.2

Gráfica 11. Localización más frecuente de A. nigricans en mujeres insulino-resistentes



8. DISCUSIÓN.

La incidencia hace referencia al número de casos nuevos de una determinada enfermedad en un periodo de tiempo establecido (Hernández, et al. 2000⁴⁶). El presente estudio buscó identificar la incidencia de resistencia a la insulina (RI) en mujeres postmenopáusicas mediante el empleo del índice de HOMA-IR, calificado como una herramienta adecuada para la evaluación de la sensibilidad insulínica de los tejidos periféricos, el punto de corte para el diagnóstico fue establecido en 2.5 o más de acuerdo a estudios cuyos resultados demostraron ser reproducibles en población mexicana (Estudio del Rancho Bernardo⁴⁷). La RI es una situación patológica caracterizada por una disminución de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos diana (muscular esquelético, hígado o tejido adiposo) a la acción de la insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. Facchini et al⁴⁸ mostraron que era un predictor independiente de un gran número de enfermedades, entre ellas los eventos cardiovasculares y el desarrollo de diabetes mellitus; por su parte la menopausia representa una etapa de alto riesgo cardiovascular, dependiente de modificaciones propias de la edad, pero también de su asociación a patologías concomitantes, por ende la asociación entre menopausia y el desarrollo de insulino-resistencia representa un riesgo cardiovascular incrementado para éste grupo de pacientes y que debe ser estudiado.

No se cuenta con datos específicos acerca de la incidencia de resistencia a la insulina en ésta etapa de la vida de las mujeres pese a que como se acaba de mencionar, representa una etapa de mucho interés por el riesgo que conlleva; Sin embargo se han reportado algunos estudios que sugieren una prevalencia de 25 a 35% para la población occidental, dato que correspondería a la población mexicana, pero que sin embargo no se enmarca en el estudio de pacientes post-menopáusicas, ni tampoco en el de casos nuevos de la enfermedad ya que se trata de un estudio de prevalencia. Posiblemente valga la pena citar el estudio “The Farmingham Offspring Study” hecho por Martin Rutter et al.⁴⁹ en el que se estudiaron 2803 sujetos entre 26 y 82 años de edad y tras un seguimiento medio de hasta 6.8 años, se demostró que la prevalencia de RI era de aproximadamente un 25 %, nuevamente nos vemos limitados porque el estudio toma casos tanto nuevos como antiguos de resistencia insulínica (prevalencia), aunque en ésta oportunidad ocupa un grupo de pacientes adultos mayores. Los resultados de nuestro estudio por su parte, reportan un total de 159 casos nuevos de resistencia a la insulina en mujeres postmenopáusicas (24.8%), dato que parece ser elevado si se compara con la prevalencia referida previamente, ya que

nuestros hallazgos incluyen sólo casos nuevos de la enfermedad. De una u otra manera, si tomamos en cuenta que de cada 100 mujeres que acuden a nuestra consulta, 25 de ellas añaden un factor de riesgo potencialmente peligroso para su salud cardiovascular, éstas pacientes habrán de requerir mayor atención de nuestra parte respecto a su control y cuidado.

Respecto a la edad en que se presenta la resistencia a la insulina en mujeres postmenopáusicas, nuestro estudio pudo determinar que la edad mínima correspondía a una mujer de 34 años sometida a Histerectomía total abdominal y salpingo-oforectomía bilateral por Miomatosis uterina, mientras que la edad máxima fue de 73 años y el promedio de 54.2 años; Por su parte la distribución por grupos etarios nos sugiere que aquellas mujeres cuyas edades se encuentran entre 50 y 59 años resultan más frecuentemente afectadas por ésta patología; Al igual que en el estudio de Rutter, Cheal et al⁵⁰ en 443 pacientes (hombres y mujeres) y Martínez-Candela⁵¹ en 337 pacientes (hombres y mujeres), evaluaron pacientes cuyas edades oscilaban entre 19 y 79 años, pero de la misma manera no tomaron en cuenta el grupo etario más afectado.

En cuanto al tipo de menopausia, se evidenció que la menopausia espontánea fue más frecuente en nuestras pacientes con 90 casos (56.6%). La importancia respecto al tipo de menopausia radica posiblemente en datos como el obtenido por Heianza et al⁴⁷ que tras estudiar 10.000 mujeres japonesas determinaron que las mujeres con menopausia inducida tienen 59% más probabilidades de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 cuando se las comparó con pacientes pre-menopáusicas, por lo que éstas pacientes requerirán mayores cuidados.

Respecto a la clasificación STRAW+10, el estadio más afectado en nuestro estudio fue el +2, es decir aquel en el que la menopausia se instauró desde hace más de 8 años, esto se podría explicar por estudios como el de Chen et al⁵² que reportaron que la acción insulínica disminuye en un 63% en pacientes entre 57 y 82 años de edad respecto a controles de 18-36 años, siendo más importante conforme más edad tenga la paciente. Por su parte el estudio de EGIR⁵³ (European Group for the study of insuline resistance) tras evaluar a 1146 pacientes de distintas nacionalidades con edades entre 18-85 años, concluyó que la acción insulínica disminuye gradualmente con el tiempo.

Respecto al índice de masa corporal (IMC), una de las características más comúnmente asociadas al envejecimiento es el incremento del tejido graso y la disminución de la masa magra, Hughes et al⁴⁷ reportaron que el tejido adiposo incrementa alrededor de 7.5% por cada 10 años de vida, mientras que Piers y col⁴⁷ sugirieron que los ancianos tienen 7Kg más de grasa cuando se los compara con poblaciones jóvenes. Lo cierto es que el IMC nos permite valorar el grado nutricional de las pacientes, que mientras más alto es, también estará más fuertemente ligado a eventos cardiovasculares. Nuestros resultados indican que el IMC más bajo fue de 20 Kg/m², el mayor de 43.8 Kg/m² y el promedio de 29.7 Kg/m². Si nos basamos en la clasificación propuesta por la Organización mundial de la salud, 85 pacientes con sobrepeso desarrollaron resistencia insulínica, alcanzando así el 53.4% del total estudiado, mientras que la obesidad (grado I,II,III) alcanzó el 41%; al no disponer de estudios en pacientes menopáusicas se evaluaron reportes en poblaciones pediátricas y adultas jóvenes mexicanas, Martínez-García⁴⁷ el año 2010 reportó que 49.5% de niños obesos desarrollaron resistencia a la insulina, mientras que Barja et al reportaron cifras de hasta 79% en jóvenes adultos obesos; Tomando en cuenta estos reportes observamos que la obesidad en nuestro grupo de estudio fue menor.

Respecto al diámetro abdominal, durante la senescencia se advierte una disminución progresiva del tejido adiposo subcutáneo y un significativo incremento de la grasa visceral, el diagnóstico preciso de los depósitos viscerales de grasa se hace mediante técnicas de imagen (TAC-RM) aunque en los últimos años se ha logrado demostrar una adecuada correlación entre dichas técnicas y el perímetro abdominal, por otra parte la literatura actual apunta hacia una relación directa entre el incremento de grasa visceral y la resistencia a la insulina en el envejecimiento, razón por la cual resulta importante su determinación. Nuestro estudio concluye que del total de pacientes postmenopáusicas resistentes a la insulina, 80.5% de los casos (128 mujeres) tienen un perímetro abdominal superior a 88 cm que es el punto de corte establecido por la OMS el año 2001 para el diagnóstico de síndrome metabólico y que por lo tanto expresa mayor riesgo cardiovascular.

En cuanto a la frecuencia de hipertensión arterial en pacientes con resistencia a la insulina, ambos cuadros comparten factores de riesgo dietarios y del estilo de vida, además de vías fisiopatológicas similares, como inflamación y disfunción endotelial, aunque esto no significa que todas las pacientes con resistencia a la insulina desarrollarán hipertensión arterial ni tampoco en forma inversa. El estudio DARIOS⁵⁴ agrupó 11 estudios poblacionales desarrollados en España, su objetivo principal fue analizar la prevalencia conjunta de los

factores de riesgo cardiovascular modificables en una población general de 35 a 74 años de edad, donde la prevalencia de hipertensión arterial en mujeres fue de 21.5%, este dato se encuentra por encima de nuestros hallazgos, ya que las pacientes con resistencia a la insulina tuvieron hipertensión arterial solo en el 14.4% de los casos.

Finalmente, respecto a la frecuencia de *Acantosis nigricans* en estas pacientes, se conoce que la *Acantosis* es un dato clínico sugerente de resistencia a la insulina, existiendo estudios en poblaciones diferentes a la nuestra (pediátrica) que sugieren una relación directa entre ambas entidades. Un estudio publicado por Gomez Flores en 2014 identifica 47.8% de prevalencia para *acantosis nigricans* en una población joven mexicana, dato que coincide completamente con nuestros hallazgos en población menopáusica (47.8%), sin embargo el estudio de Gomez menciona una elevación de hasta 81% si se toman en cuenta solo pacientes con obesidad. La localización más frecuente es también similar y se localiza en cuello.

9. CONCLUSIONES.

La menopausia representa una etapa de alto riesgo cardiovascular para todas las mujeres ya sea por factores propios de la misma etapa o su asociación con patologías concomitantes; Una de éstas muchas patologías asociadas es la llamada resistencia a la insulina, la cual tiene un fuerte impacto sobre el riesgo cardiovascular ya establecido en las mujeres menopáusicas, esto se debe a que no sólo habrá de permitir el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, sino que además estará en estrecha relación con perfiles lipídicos aterogénicos y el favorecimiento de un estado pro-inflamatorio, que finalmente lo que hacen es elevar aún más el riesgo que ya tenía nuestra paciente.

Pese a todo esto, resulta llamativa la falta de información tanto nacional como extranjera acerca de la incidencia de éste cuadro sobre la población de mujeres postmenopáusicas, más aún cuando se sabe que la incidencia representa una especie de “película” de la enfermedad y no así una “fotografía”, estos términos extrapolados al ámbito médico/científico nos indican que la incidencia nos permitirá hacer una evaluación dinámica del problema con la posibilidad de reajustar de forma oportuna falencias en el manejo de determinada enfermedad, por lo que se hace esencial su conocimiento.

Las conclusiones obtenidas se resumen a continuación:

No existen estudios que reporten la incidencia de resistencia a la insulina en población postmenopáusica, pese a que se trata de un grupo de pacientes de alto riesgo.

La literatura mundial sólo reporta que la PREVALENCIA de resistencia a la insulina en población occidental en edad reproductiva es de 25-35%.

Nuestros resultados concluyen que la INCIDENCIA de resistencia a la insulina, tras un año de estudio alcanzó el 24.8%.

Las pacientes más afectadas fueron aquellas entre 50-59 años de edad, con menopausia espontánea, en estadio +2 de la clasificación STRAW+10. Además, se observó que el sobrepeso y con una circunferencia abdominal mayor a 88 cm, se presentan frecuentemente en éstas pacientes, con una mención especial acerca de la Acantosis nigricans que alcanza casi la mitad de los casos (47.8%). La hipertensión se presentó solo en el 14% de nuestra población.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti SG. Lecciones de historia de la insulina. *Diabetes Voice*. 2001; 46 (4): 33-34. Disponible en http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/article_199_es.pdf
2. Martínez SM. Mecanismos moleculares que intervienen en la regulación de la síntesis de insulina por glucosa. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González*. 2000; 3 (3): 118-120. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gea/gg-2000/gg003f.pdf>
3. Mendivil CO, Sierra I. Acción insulínica y resistencia a la insulina: aspectos moleculares; *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 2005; 53 (4): 235-243. Disponible en <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v53n4/v53n4a05.pdf>
4. Brandan NC, Llanos IC, Miño CA. Hormonas pancreáticas; *Rev Universidad Nacional del Nordeste*. 2011; 4-7. Disponible en www.uaz.edu.mx/histo/biologia/faiunnear/pdf/hpancreas.pdf
5. Clay F. Semenkovich. Editorial: Insulin Resistance and a Long, Strange Trip. *NEJM*. 2016. Disponible en DOI: 10.1056/NEJMe1600962
6. Shlomo M, et al. *Williams Textbook of endocrinology*; 13th Edition. Philadelphia-USA: Elsevier Inc; 2016.
7. Gayoso-Diz P, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocrine disorders*. 2013;13 (47). Disponible en <http://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6823-13-47>
8. López G. Consenso elaborado por la SOCHED sobre Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. Aspectos clínicos y terapéuticos; *Rev Soc Chil Endocrinol y Diabetes*. 2008; 4, 272-81. Disponible en http://soched.cl/xxv_congreso/II-Consenso-Resistencia-Insulina.pdf
9. Alborhan I. Pathophysiology of insulin resistance; *Rev Research Gate*. 2016; 1-8 Disponible en <file:///C:/Users/AdminPc/Downloads/Pathophysiology%20of%20insulin%20resistance.pdf>

10. Carrasco F, Galgani JE, Reyes M. Síndrome de resistencia a la insulina. Estudio y manejo; REV. MED. CLIN. CONDES. 2013; 24(5): 827-837. Disponible en <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/normas-vancouver-buma-2013-guia-breve.pdf>
11. Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, et al. Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2001; 50: 2579-84. Disponible en <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/diabetes/50/11/2579.full.pdf>
12. Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011; 12: 722-34. Disponible en <http://sci-hub.cc/10.1038/nrm3198>
13. Kloting N, Fasshauer M, Dietrich A, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 299: E506-15. Disponible en <http://ajpendo.physiology.org/content/299/3/E506.full.pdf+html>
14. Boden G, et al. Insulin Resistance: Excessive caloric intake acutely causes oxidative stress, GLUT4 carbonylation, and insulin resistance in healthy men. *Sci Transl Med*. 2015; 7: 304 304re7. Disponible en DOI: 10.1126/scitranslmed.aac4765
15. Cholsoon Jang, et al. A branched-chain amino acid metabolite drives vascular fatty acid transport and causes insulin resistance. *Nature Medicine*. 2016. Disponible en doi:10.1038/nm.4057
16. Gonzales Caamaño A; Resistencia a la insulina. *Lancet*. 2011. Disponible en <http://lancet.mx/FASCICULOS/Monografias/Resistencia%20a%20la%20Insulina%20cap%202.pdf>.
17. Gomez-Garcia A, et al. Parámetros antropométricos como predictores de resistencia a la insulina en adultos con sobrepeso y obesidad. *Aten Primaria*. 2010; 42(7): 364–371. Disponible en doi:10.1016/j.aprim.2009.10.015

18. National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases. Insulin Resistance and Prediabetes: National Diabetes Information Clearinghouse. NIH. 2014; 14. Disponible en www.diabetes.niddk.nih.gov.
19. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294: E15-26. Disponible en <http://ajpendo.physiology.org/content/ajpendo/294/1/E15.full.pdf>
20. E. García-Fuentes, L. Garrido-Sánchez, F.J. Tinahones; Homeostatic Model Assessment (HOMA). Aplicaciones prácticas; *Av Diabetol.* 2008; 24(4): 291-295. Disponible en <http://www.avancesendiabetologia.org/gestor/upload/revistaAvances/24-4-3.pdf>
21. Rudenski AS, Matthews DR, Levy JC. Understanding «insulin resistance»: both glucose resistance and insulin resistance are required to model human diabetes. *Metabolism.* 1991; 40: 908-17. Disponible en [http://sci-hub.cc/10.1016/0026-0495\(91\)90065-5](http://sci-hub.cc/10.1016/0026-0495(91)90065-5)
22. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 14: 173-94. Disponible en <http://sci-hub.cc/10.2337/diacare.14.3.173>
23. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000; 23: 57-63. Disponible en <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/23/1/57.full.pdf>
24. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens.* 1998; 16: 895-906. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9794728>
25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin

- concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-9. Disponible en <http://sci-hub.cc/10.1007/bf00280883>
26. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998; 21: 2191-2. Disponible en <http://sci-hub.cc/10.2337/diacare.21.12.2191>
27. Fukushima M, Taniguchi A, Sakai M. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance. Comparison with the minimal model analysis. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1911-2. Disponible en <http://sci-hub.cc/doi/10.2337/diacare.22.11.1911>.
28. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1087-92. Disponible en <http://sci-hub.cc/10.2337/diacare.20.7.1087>
29. Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. Determination of the insulin resistance index by the Homeostasis Model Assessment in a population of Metropolitan Region in Chile. *Rev Med Chile* 2002; 130: 1227-31. Disponible en http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872002001100004&script=sci_arttext
30. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modelling. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1487-95. Disponible en <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/27/6/1487.full.pdf>
31. Ghasemi A, et al. Cut-off points of homeostasis model assessment of insulin resistance, beta-cell function, and fasting serum insulin to identify future type 2 diabetes: Tehran Lipid and Glucose study. *Acta Diabetol*. 2015; 52:905–915. Disponible en DOI 10.1007/s00592-015-0730-3
32. Garmendia ML, et al. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev. méd. Chile*. 2009; 137 (11). Disponible en <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009001100001>
33. Gómez-García A, et al. Parámetros antropométricos como predictores de resistencia a la insulina en adultos con sobrepeso y obesidad. *Aten Primaria*. 2010;42(7):364–371. Disponible en doi:10.1016/j.aprim.2009.10.015

34. Ruige JB, Mertens SL, Bartholomeeusen E, Dirinck E, Ferrannini E, Van Gaal LF. Fasting-based estimates of insulin sensitivity in overweight and obesity: a critical appraisal. *Obesity*. 2006; 14: 1250-6. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/oby.2006.142/epdf>
35. Georgia Ede. Diagnosis: Diet. Nutrition Science meets Common Sense: Insuline Resistance tests. 2015. Disponible en <http://www.diagnosisdiet.com/wp-content/uploads/2015/08/insulin-resistance-tests.pdf>
36. Rojas S, Lopera J, Cardona J, Vargas N, Hormaza MP. Síndrome metabólico en la menopausia, conceptos clave; *REV CHIL OBSTET GINECOL*. 2014; 79(2): 121 – 128. Disponible en <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v79n2/art10.pdf>
37. Rocabado E, Rocha M, Rivera C, Morales M. Síndrome Metabólico en la Menopausia. *Rev.Med. (Cochabamba)*. 2012; 18 (28): 85-90. Disponible en <http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/rmcba/v18n28/v18n28a14.pdf>
38. Davis SR, et al. Understanding weight gain at menopause. *CLIMACTERIC*; 2012;15:419–429. Disponible en DOI: 10.3109/13697137.2012.707385
39. Pollak F, Araya V, Lanas A, Sapunar J, Arrese M, Aylwin C. et al. II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. *Rev Med Chile*. 2014; 143 (5): 627-636. Disponible en <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v143n5/art12.pdf>
40. Chang AM, Smith MJ, Bloem CJ, Galecki AT, Halter JB, et al. Limitation of the Homeostasis Model Assessment to Predict Insulin Resistance and B-Cell Dysfunction in Older People. *J Clin Endocrinol Metab*; 91: 629–634, 2006. Disponible en <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2005-1803>
41. Kodama S, Shu M, Saito K, Murakami H, Tanaka K, et al. Even low-intensity and low-volume exercise training may improve insulin resistance in the elderly. *Intern Med*. 2007; 46(14): 1071-7. Disponible en http://www.jstage.jst.go.jp.secure.sci-hub.cc/article/internalmedicine/46/14/46_14_1071/_pdf

42. Govers E, Slof EM, Verkoelen H, Ten Hoor-Aukema NM. Guideline for the Management of Insulin Resistance. *Int J Endocrinol Metab Disord*. 2015; 1(3):1-10. Disponible en doi <http://dx.doi.org/10.16966/2380-548X.115>
43. Ortega C, Sánchez AP. Tópicos selectos en endocrinología reproductiva. 1ra Edición. México – DF. Ed. Alfil. 2010.
44. Asociación Mexicana para el estudio del Climaterio. Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(8):423-440. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2010/gom108e.pdf>
45. Gutiérrez C, Pizarro C, Chamy V. CRITICALLY APPRAISED TOPICS “Estadios en el envejecimiento reproductivo de la mujer”. Universidad de Valparaiso. 2012.
46. Hernández Valeros, et al. Fundamento metodológico, discrepancias estadísticas y errores conceptuales. *Paradigma económico*; Año 3, (11): 71-111.
47. Farrais Sara. Estudio de la resistencia a la insulina en la población adulta de canarias. Universidad de la Laguna.
48. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:3574-78.
49. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D’Agostino RB, Wilson P. C-Reactive Protein, the metabolic syndrome and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004; 110:380-85.
50. Cheal K, Abbasi F, Lamendola C, McLoughlin T, reaven G, Ford E. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III Diagnostic Criteria for Identification of the Metabolic Syndrome. *Diabetes*. 2004; 53:1195-00.
51. Martínez Candela J, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez C, Gallardo Martín A, López Yepes ML. Capacidad predictiva de los criterios

diagnósticos del síndrome metabólico sobre la resistencia a la insulina y el riesgo coronario. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:601-06.

52. Chen YM, Woo JL, Leung SS, Lam TH, Janus ED. Association between simple anthropometrics indices and cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25:1689-97.
53. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syn- European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metabolism*. 2002; 28:364-76
54. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:295-04.