

107
267



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

INSULINEMIA DE AYUNO Y SU RELACION CON ALTERACIONES METABOLICAS Y FISIOLOGICAS

T E S I S
Que para obtener el Título de:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
p r e s e n t a
ROSALINDA POSADAS SANCHEZ

Director de Tesis: Dr. Carlos Posadas Romero



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1994



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

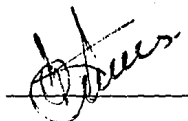
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

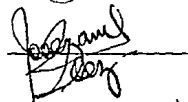
Presidente Prof. HOMERO HERNANDEZ MONTES
Vocal Prof. CARLOS POSADAS ROMERO
Secretario Prof. GRACIELA NAVA DIAZ
1er. Suplente Prof. JESUS FERNANDO MONTIEL AGUIRRE
2do. Suplente Prof. LAURA PENICHE VILLALPANDO

Sitio donde se desarrolló el tema: Departamento de Endocrinología del Instituto
Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

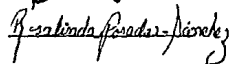
Asesor Dr. CARLOS POSADAS ROMERO



Supervisor Técnico Q.F.B. JOSE ZAMORA GONZALEZ



Sustentante ROSALINDA POSADAS SANCHEZ



*"Lo que destruye a la persona
es la inactividad física, mientras
haya una posibilidad de actuar
la persona es persona."*

R. Schneider

"Caminantes siempre inquietos, abrimos surcos donde plantar y cosechar. La historia de la humanidad es la búsqueda milenaria de un espacio de tierra firme, fecunda y gratificante para la germinación de nuestras ideas, de nuestros anhelos, de nuestras obras y realizaciones. Un espacio abierto que nos acoja y dignifique, donde podamos simplemente estar y vivir."

"Dentro de cada expectativa palpita un anhelo y mora una esperanza, suave o fuerte, fugaz o profunda, señalando promesas, infundiendo ánimo, inyectando valor, estímulo, perseverancia."

"Es bueno vivir de expectativas, saludable, necesario, fundamental. Porque nos impulsa hacia el frente, alargando horizontes, estimulando nuestra actividad. La piedra que no rueda cría musgo, las aguas estancadas se corrompen. Hombre que no camina.....se atrofia."

R. Schneider

7

"Enamorados de la vida, sacarle todo su jugo de alegría para compartirla en tragos saludables que nos enciendan el optimismo. Buscar en ella, como en un baúl, los caudales preciosos que tiene y que de sobra alcanza para que todos seamos felices, siempre que el egoísmo no nos convierta en acaparadores que piensan sólo en sí...Solo hay una manera de ser felices: abrírnos a la vida."

"Necesitamos que nos esperen. Que nos den la oportunidad de llegar a donde jamás lo hubiéramos imaginado en nuestros sueños. Que nos den tiempo para vencer nuestras limitaciones, para safarnos de nuestras opresiones y ser aquello de que somos capaces y para lo que hemos nacido. Gracias a los que sin apuros nos esperan en la estación y a quienes lo único que les importa es que lleguemos y no van a echarnos en cara la demora..."

José Forbes-Ulises Aliga

Dedico este trabajo a los caminantes que me mostraron el sendero y me enseñaron a plantar, a todos aquellos soñadores que compartieron su sueño conmigo pero que me dieron libertad para conquistar mis propios sueños. A todos aquellos hombres y mujeres que participaron en este proyecto, cediendo su tiempo y parte de sí mismos. A los enamorados de la vida, que me mostraron lo grandioso que es dejarse conquistar por un sueño y aventurarse sin temores a vivir con intensidad.

A todos aquellos que esperaron y confiaron en que llegaría; gracias por respetar mi tiempo y ritmo para superar cada una de las etapas, sin perder la fe en que lo lograría.

INDICE

Resumen	1
Capítulo I. Generalidades	3
- Historia.....	3
- Anatomía del Páncreas.....	5
- Estructura de la Insulina.....	7
- Biosíntesis y Secreción de la Insulina.....	10
Regulación de la secreción.....	14
- Efectos de la Insulina.....	16
Generalidades.....	16
Metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.....	17
- Mecanismo de Acción.....	19
Receptor de la insulina.....	19
- Catabolismo de la insulina.....	22
Capítulo II. Resistencia a la insulina	23
- Definición.....	23
- Mecanismos de resistencia a la insulina.....	24
- Detección y cuantificación.....	26
- Síndrome de resistencia a la insulina.....	30

Capítulo III. Métodos de cuantificación para insulina.....	34
- Radioinmunoanálisis.....	34
- Técnicas inmunoenzimáticas.....	36
Planteamiento del problema.....	38
Objetivo.....	38
Capítulo IV. Trabajo experimental.....	39
- Material y métodos.....	39
Población estudiada. Características.....	39
a) Tamaño de la muestra.....	39
b) Diseño muestral.....	39
Cuestionario.....	42
Medidas antropométricas.....	43
Exámenes de laboratorio.....	43
Definiciones.....	45
Análisis estadístico.....	46
- Resultados.....	47
- Discusión.....	57
Bibliografía.....	62
Abreviaturas.....	68
Agradecimientos.....	69

RESUMEN

El presente trabajo se realizó en una muestra aleatoria de población adulta de la Ciudad de México, seleccionada en etapas múltiples y estratificada por edad, sexo y tipo de ocupación. El objetivo fue conocer los niveles plasmáticos de insulina y su asociación con factores de riesgo coronario en población mexicana. La insulina se cuantificó por el método de ELISA (Boehringer Mannheim) en plasma de ayuno, los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 2.1% y 6.8%, respectivamente. Los lípidos y las lipoproteínas se determinaron bajo un estricto control de calidad y estandarizados por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, Georgia. Se estudiaron 700 individuos, 396 hombres y 304 mujeres, con edad promedio de 39.5 ± 12.9 y 41.5 ± 12.5 años ($\bar{X} \pm D.E.$), respectivamente. Los valores de insulina fueron de $10.3 \pm 7.5 \mu\text{U/ml}$ en los hombres y $11.3 \pm 7.5 \mu\text{U/ml}$ en las mujeres. Se encontraron correlaciones positivas entre los valores de insulina en el ayuno y las siguientes variables: el índice de masa corporal ($r = 0.4943$, $p < 0.001$ en hombres y $r = 0.3063$, $p < 0.001$ en mujeres), la relación cintura/cadera ($r = 0.2746$, $p < 0.001$ en hombres y $r = 0.1540$, $p < 0.01$ en mujeres), la presión arterial sistólica ($r = 0.1684$, $p < 0.001$ en hombres y $r = 0.1432$, $p < 0.05$ en mujeres), la presión arterial diastólica ($r = 0.1617$, $p < 0.005$ en hombres y $r = 0.1768$, $p < 0.005$ en mujeres), los triglicéridos ($r = 0.2815$, $p < 0.001$ en hombres y $r = 0.2506$, $p < 0.001$ en mujeres), y la glucosa ($r = 0.2262$, $p < 0.001$ en hombres y $r = 0.3190$, $p < 0.001$ en mujeres), y la correlación fue negativa con el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad ($r = -0.2603$, $p < 0.001$ en hombres y $r = -0.1723$, $p < 0.005$ en mujeres) y con los niveles de lipoproteína(a) ($r = -0.1265$, $p < 0.05$ en hombres y $r = -0.1184$, $p < 0.05$ en mujeres) en ambos sexos. Los individuos se dividieron en cuartiles de acuerdo a los niveles de insulina y se compararon las prevalencias de los factores de riesgo coronario entre los individuos del cuartil 1 (concentración de insulina $< 5.665 \mu\text{U/ml}$ para los hombres y $< 6.7 \mu\text{U/ml}$ para mujeres) y los del cuartil 4 (concentración de insulina $> 12.701 \mu\text{U/ml}$ para los hombres y $> 13.5 \mu\text{U/ml}$ para mujeres). Los varones hiperinsulinémicos (cuartil 4) mostraron mayor

prevalencia de obesidad ($p < 0.001$), adiposidad central ($p < 0.05$), hipertensión ($p < 0.005$), valores elevados de triglicéridos ($p < 0.001$) y concentraciones bajas del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad ($p < 0.001$) al compararlos con los individuos del cuartil 1. En las mujeres, las diferencias fueron significativas solo para la obesidad ($p < 0.005$) y la adiposidad central ($p < 0.001$). El análisis de regresión múltiple mostró que las asociaciones entre la insulina y los triglicéridos fueron independientes en ambos sexos, mientras que en los hombres, el colesterol de HDL y las concentraciones de Lp(a) se asociaron inversa e independientemente con la hormona. Estos resultados muestran que, al igual que en población anglosajona, los mexicanos con hiperinsulinemia tiene un perfil de riesgo coronario más alto que los sujetos con concentraciones bajas de la hormona. Un hallazgo interesante de este estudio fue la relación inversa entre insulina de ayuno y las prevalencias de Lp(a) elevada; sin embargo, los mecanismos de la asociación y sus consecuencias metabólicas no se pueden definir con los resultados de este trabajo. En conjunto, los datos proporcionan los elementos para fundamentar algunas estrategias de medicina preventiva, dirigidas a mejorar el perfil de riesgo coronario y evitar así los incrementos en la morbimortalidad por enfermedad aterosclerosa del corazón en nuestra población.

Historia

Históricamente, la insulina se ha relacionado con la presencia de la hiperglucemia,⁽¹⁾ debido a que la hormona tiene efectos importantes en el metabolismo de los carbohidratos. En 1869, *Paul Langerhans* observó dos tipos de células en el páncreas, los acini pancreáticos, secretores de enzimas digestivas, y unas células agrupadas en islas o islotes, a las cuales atribuyó una segunda función. En 1889 en Alemania, *Oskar Minkowski* y *Joseph von Mering*, obtuvieron la evidencia directa de esta función. Observaron que la pancreatectomía total en animales de laboratorio daba lugar al desarrollo de diabetes mellitus.^(2,3) *Minkowski*⁽⁴⁾ fue el primero en administrar, por vía oral e intravenosa, extracto de páncreas a animales e individuos diabéticos con el objetivo de observar una disminución en los niveles plasmáticos de glucosa, pero sus resultados fueron poco alentadores. No obstante, considerando la gran evidencia que apoyaba la existencia de una secreción con efecto hipoglucemiante, originada en las células del islote pancreático, en 1909 Meyer⁽⁴⁾ propuso denominarla "*insulina*", que significa "perteneciente a los islotes".⁽⁵⁾

A principios de 1921 en Toronto, *Banting* y *Best*, bajo la supervisión de *J. J. R. Macleod*, realizaron experimentos con el fin de demostrar que la secreción interna del páncreas realmente tenía efecto hipoglucemiante. Posteriormente, en colaboración con *J. B. Collip*, obtuvieron una preparación pura de la hormona y para diciembre del mismo año, habían acumulado evidencias de que su extracto reducía la glucemia en perros diabéticos. En enero de 1922 se inició la prueba definitiva con la administración del extracto a un niño diabético de 14 años de edad.

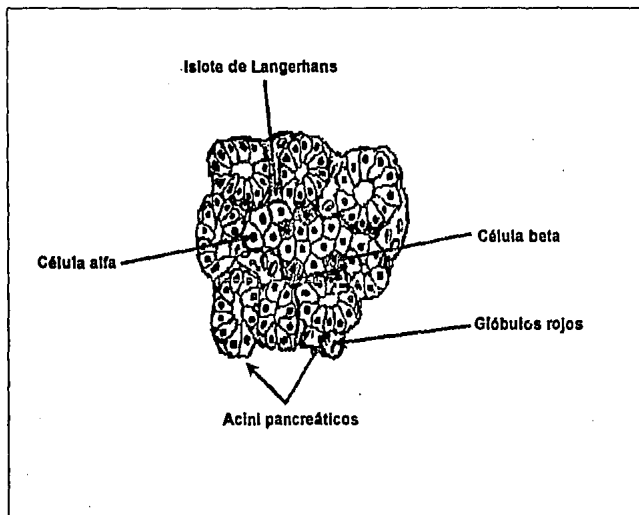
Los resultados iniciales fueron desalentadores, suspendiéndose momentáneamente la aplicación. Sin embargo, el 23 del mismo mes, una nueva serie de inyecciones condujo a la respuesta esperada: disminuyó en forma importante la glucosuria, desapareció la cetonuria y el nivel de glucosa plasmática llegó a valores normales. Por primera vez en la historia había sido posible reemplazar la función pancreática perdida en la diabetes. Este hallazgo hizo acreedores a Banting y Macleod al Premio Nobel en 1923. En la primavera de 1922, debido a la falta de recursos, el equipo de Toronto se vió obligado a invitar a la *compañía Eli Lilly* a participar en el proyecto del aislamiento de la hormona; tres meses después, esta empresa farmacéutica estaba ya produciendo potentes preparaciones de insulina porcina que eran probadas en Toronto. En 1923, la insulina se encontraba comercialmente disponible para el tratamiento de personas diabéticas en la mayoría de los países occidentales. Los productores fueron mejorando la pureza del producto obtenido, y en 1926 *J. J. Abel*⁽²⁾ consiguió la cristalización de la insulina. En los siguientes años se aclaró que la insulina era una proteína, y fue hasta la década del los 50's cuando los químicos describieron la estructura molecular de la hormona. La gran revolución científica y tecnológica de nuestro tiempo, con el advenimiento de las técnicas de ingeniería genética, ha dado lugar a la elaboración de insulina humana.

Anatomía del páncreas

Además de ser un órgano con funciones digestivas, el páncreas es una glándula que secreta insulina y glucagon, dos hormonas de gran importancia en la regulación del metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas. Esta dualidad es posible gracias a que se encuentra constituido (Figura 1) por dos tipos de tejidos principales:⁽¹⁾

- 1) los *acini pancreáticos*, que secretan jugo pancreático al duodeno.
- 2) los *islotes de Langerhans*, que secretan insulina y glucagon directamente hacia la sangre.

Figura 1. Anatomía fisiológica del páncreas.



Fuente: Guyton AC, Tratado de Fisiología Médica 8ª ed., Ed. Interamericana, México D.F., pp. 894, 1992.

Los islotes de Langerhans forman un conjunto de células abundantemente irrigadas que se encuentran diseminadas en el páncreas. En el hombre, existen uno o dos millones de islotes, formados por células que se han agrupado de acuerdo a su morfología y características tintoriales:⁽⁶⁾ las células α , células β , células δ y las células F, que producen glucagon, insulina, somatostatina y el polipéptido pancreático, respectivamente. El glucagon es una hormona catabólica que moviliza las reservas de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos a la sangre; por el contrario, la insulina es una hormona anabólica que incrementa el almacenamiento de estas mismas moléculas; la somatostatina ejerce una regulación parácrina de las células de los islotes; del péptido pancreático se desconoce su función.

Las células se encuentran comunicadas por uniones estrechas que permiten el tránsito de pequeñas moléculas y el control coordinado de grupos celulares; las arteriolas penetran y se ramifican dando una masa capilar de tipo glomerular en el centro de las células β , los capilares atraviesan el borde de los islotes y se reúnen en vénulas colectoras.⁽⁷⁾ Dentro del islote la sangre fluye desde las células β hacia las células α y δ lo que las constituye en el principal sensor de glucosa dentro de este tejido.

Los gránulos de las células β son paquetes de insulina dentro del citoplasma celular.⁽⁶⁾ Cada paquete está contenido en una vesícula recubierta por una membrana y, de manera característica, existe un halo entre la pared de la vesícula y el paquete. En el interior de los gránulos, la molécula de la insulina se encuentra formando polímeros y también complejos de zinc.

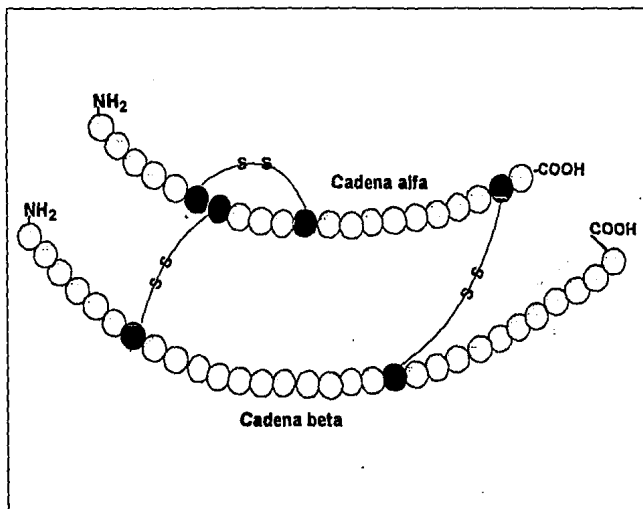
Los gránulos de las células α y δ que contienen glucagon y el polipéptido pancreático, respectivamente, son relativamente uniformes entre las especies.

Aunque los islotes de Langerhans secretan tres hormonas importantes, este tejido puede ser considerado como una sola unidad funcional, especializada en dirigir el flujo de nutrientes principales hacia el interior o exterior de la célula según las necesidades del tejido y la biodisponibilidad de productos alimenticios.

Estructura de la insulina

Esta hormona es una proteína pequeña, que en el ser humano tiene un peso molecular de 5,808 daltones. Como se describirá después, proviene de la proinsulina^(5,6,8) la cual al sufrir proteolisis da lugar a la formación de la insulina y del péptido C. En 1953 *Frederick Sanger*⁽²⁾ demostró que la insulina (Figura 2) consta de dos cadenas polipeptídicas, la α , compuesta por 21 residuos de aminoácidos, y la β , que consta de 30 residuos, unidas covalentemente por dos enlaces disulfuro que se presentan entre residuos de cisteína; el primero va del residuo 7 de la cadena α al residuo 7 de la β , y el segundo del residuo 20 en la cadena α al 19 en la β . La cadena α presenta un enlace disulfuro intracatenario que une los residuos 6 y 11.

Figura 2. Estructura de la insulina.



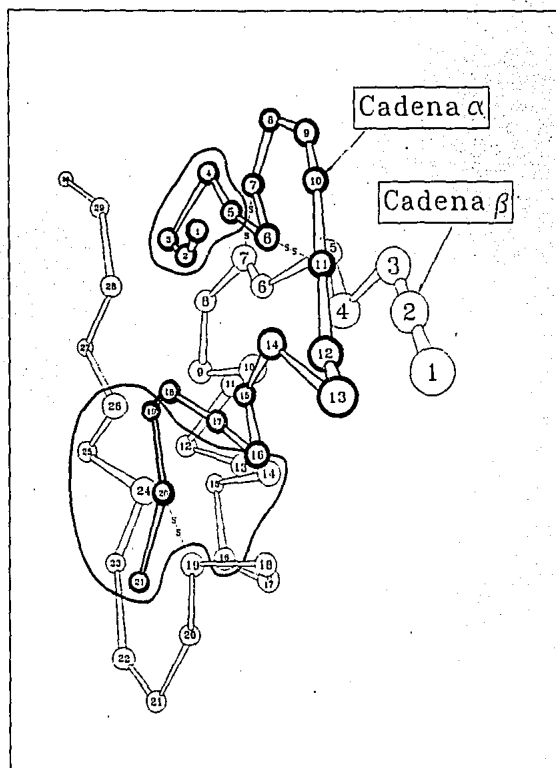
Modificada de: Bowman WC, Rand MJ: *Farmacología, Bases Bioquímicas y Patológicas, Aplicaciones Clínicas*, 2ª ed. Ed Interamericana, México D.F., pp. 19,39, 1984.

La secuencia de aminoácidos de moléculas de insulina, pertenecientes a animales de diferentes especies, muestran identidad en la mayoría de las posiciones, excepto en los residuos 8, 9 y 10 de la cadena α y el residuo 30 de la cadena β . Estas diferencias no parecen afectar las propiedades biológicas de la hormona, y se ha pensado que su papel en la función de la misma no es crítico, a diferencia de aquellas posiciones altamente conservadas entre especies.

En la Figura 3 se muestra la estructura cristalina de la hormona.⁽⁹⁾ Las dos cadenas de la insulina forman una estructura muy ordenada con varias regiones α -helicoidales en ambas. La fracción carboxilo terminal de la cadena β y los residuos amino y carboxilo terminales de la cadena α , forman la superficie de la molécula que interacciona con el receptor (Figura 4).

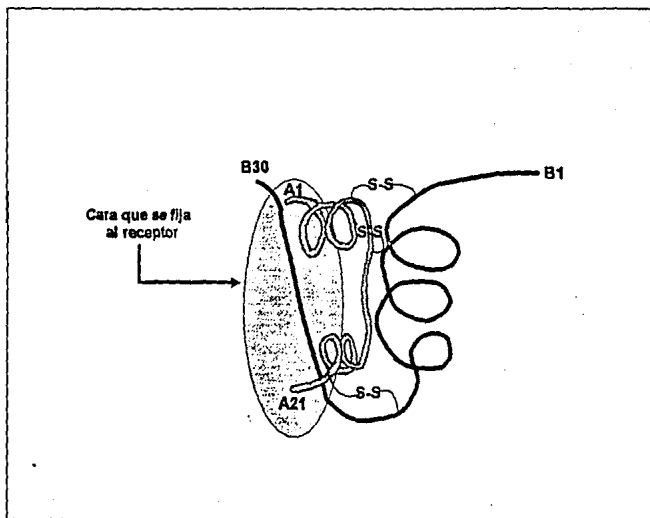
La insulina puede existir como monómero, dímero o hexámero; en el hexámero se encuentran coordinadas dos moléculas de Zn^{2+} y esta forma de insulina es almacenada en los gránulos de la células β del páncreas. Se piensa que el zinc tiene alguna función en la formación de cristales, lo que favorece tanto la conversión de proinsulina a insulina así como el almacenamiento de la hormona.

Figura 3. Estructura cristalina de la insulina



Fuente: Galloway JA: "Chemistry and clinical use of insulin". En *Diabetes Mellitus*, 9ª ed. Editado por John A. Galloway et al, pp. 108, Indianapolis, Indiana: Lilly Research Laboratories, 1988.

Figura 4. Modelo de la estructura de la insulina



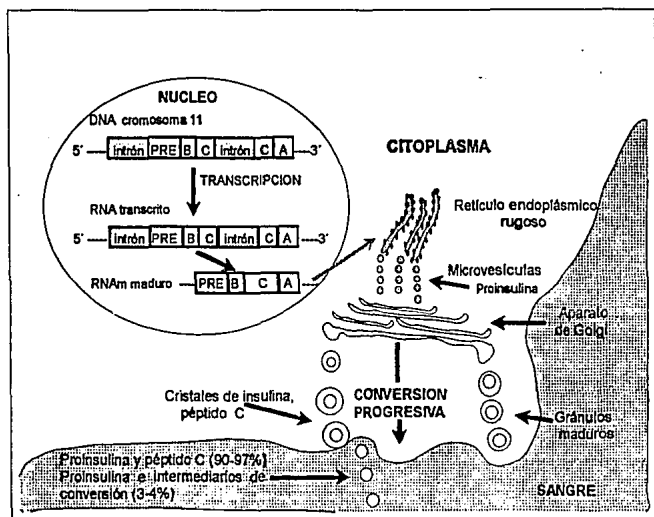
Fuente: Kahn CR, Shechter Y: "Insulina, agentes hipoglucemiantes orales y farmacología del páncreas endocrino." En Goodman y Gilman, *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 8ª edición. Editado por Goodman y Gilman et al, pp. 1417, México D.F. Editorial Panamericana, 1991.

Biosíntesis y Secreción de la Insulina

De manera similar a lo que ocurre con otras hormonas polipeptídicas que entran al retículo endoplásmico, la insulina se sintetiza como parte de una prohormona de mayor tamaño. En el hombre, esta información es codificada por un gen del brazo corto del cromosoma 11, constituido por 2 intrones y 3 exones (Figura 5). Actualmente se sabe que a partir de la transcripción del DNA, en las células β de los islotes pancreáticos, se obtiene un RNA_m que es traducido dando

como resultado a la *preproinsulina*.^(10,11) En relación a la proinsulina esta molécula contiene 23 residuos adicionales en el extremo aminoterminal de la cadena β que, al parecer, sirven como secuencia señal para dirigir la molécula hacia el retículo endoplásmico, donde a partir de la preproinsulina se lleva a cabo la formación de la *proinsulina*. La proteína se pliega para permitir la formación de los puentes disulfuro, y tan pronto como la cadena polipeptídica atraviesa la membrana es transportada al aparato de Golgi, sitio donde se empaqueta en los gránulos secretores.⁽⁶⁾

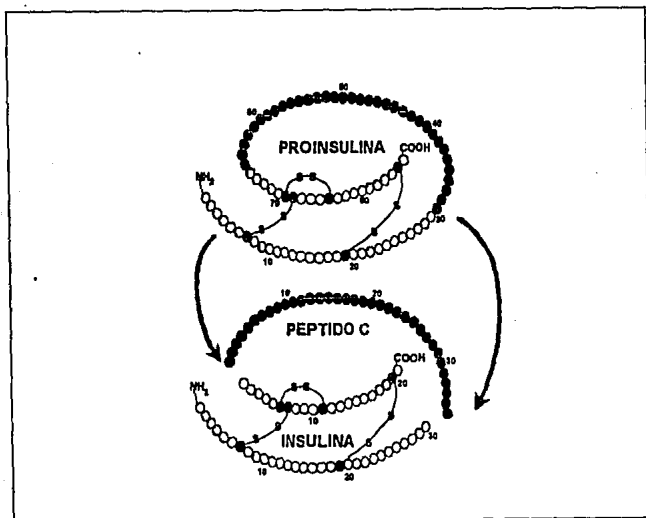
Figura 5. Síntesis de insulina en la célula β



Modificada de: Robbins DC, et al: Biologic and clinical importance of proinsulin. *N Engl J Med* 310:1166, 1984.

Dentro del aparato de Golgi, la proinsulina es sustrato de enzimas proteolíticas semejantes a la tripsina, que catalizan la hidrólisis del enlace peptídico en dos sitios de la cadena, dando lugar a la liberación de un segmento de 35 residuos de aminoácidos denominado *peptido C* (Figura 6).

Figura 6. Conversión de proinsulina en insulina.

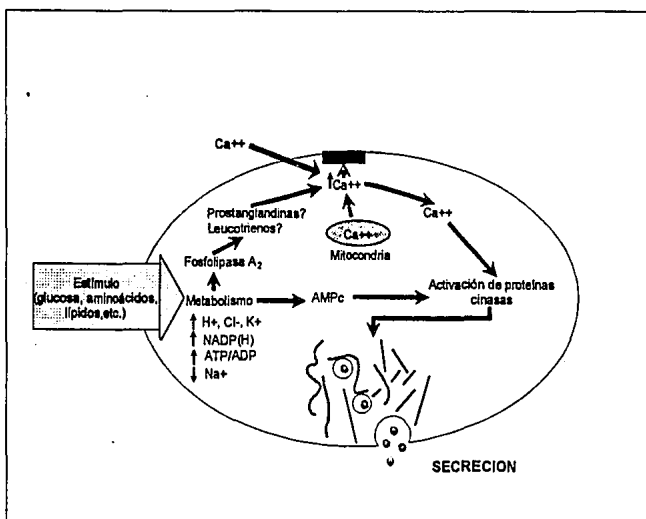


Fuente: Gerich JR: "Hormonal control of homeostasis". En *Diabetes Mellitus*, 9ª ed. Editado por John A. Galloway et al, pp. 49, Indianapolis, Indiana: Lilly Research Laboratories, 1988.

La conversión de proinsulina en insulina se inicia en el aparato de Golgi, prosigue dentro de los gránulos de secreción y se completa prácticamente en el momento de la secreción. La insulina activa resultante, consiste de dos cadenas polipeptídicas (α y β) unidas covalentemente por dos enlaces disulfuro entre residuos de cisteína. En la insulina los enlaces entre cisteínas son

intercatenarios, mientras que en la proinsulina estos mismos enlaces son intracatenarios (Figura 6).⁽¹²⁾ El zinc presente en los gránulos de almacenamiento forma complejos insolubles con la insulina.⁽³⁾ Los gránulos de almacenamiento ya maduros se mueven hacia la pared celular y finalmente, sus membranas se fusionan con la membrana de la célula segregando a la hormona por exocitosis.⁽¹³⁾ Es importante mencionar que dentro de los gránulos de almacenamiento, queda una pequeña porción de proinsulina intacta (5 a 10%), la cual es secretada conjuntamente con la insulina y el péptido C. Este último es secretado con la insulina en cantidades equimoleculares y su cuantificación es útil como un índice de la secreción de la insulina.

Figura 7. Mecanismo de secreción de insulina.



Fuente: Gerich JR: "Hormonal control of homeostasis". En *Diabetes Mellitus*, 9ª ed. Editado por John A. Galloway et al. pp. 50, Indianapolis, Indiana: Lilly Research Laboratories, 1988.

En la Figura 7 se observan los cambios en el microambiente de la célula β (relación ATP/ADP, pH, etc), en respuesta a la presencia de factores estimulantes. Se piensa que esto da lugar al incremento de fosfolípidos, originando la producción de prostaglandinas y leucotrienos, provocando el aumento de Ca^{2+} intracelular en la célula β , lo que conjuntamente con el AMPc, activa a varias cinasas que mediante la fosforilación de la actina, miosina y tubulina provocan la polimerización de microtúbulos y la contracción de filamentos. La asociación de los gránulos de almacenamiento y los elementos del citoesqueleto pueden provocar la migración de los gránulos a la superficie de las células β , liberando su contenido a la circulación. ⁽¹⁴⁾

Regulación de la secreción

En un principio se pensó que la secreción de la insulina era exclusivamente regulada por la glucemia, pero actualmente se sabe de otros factores ^(8,15,16) (Tabla 1) que también participan regulando la liberación de esta hormona.

Sin embargo, la glucemia es el principal factor regulador de la secreción de insulina. En condiciones de ayuno los niveles normales de glucosa en sangre se encuentran en los límites de 80 a 100 mg/dl, y el ritmo de secreción de insulina es mínimo. En presencia de niveles elevados de glucosa en sangre (mayores de 100 mg/dl), las células β del páncreas responden, primero, liberando insulina a partir de los gránulos citoplasmáticos y, segundo, con la síntesis de novo de la hormona. En la primera fase se presenta un incremento de hasta 10 veces en la secreción de la hormona, en un tiempo aproximado de 5 minutos después de ocurrido el estímulo (Figura 8).

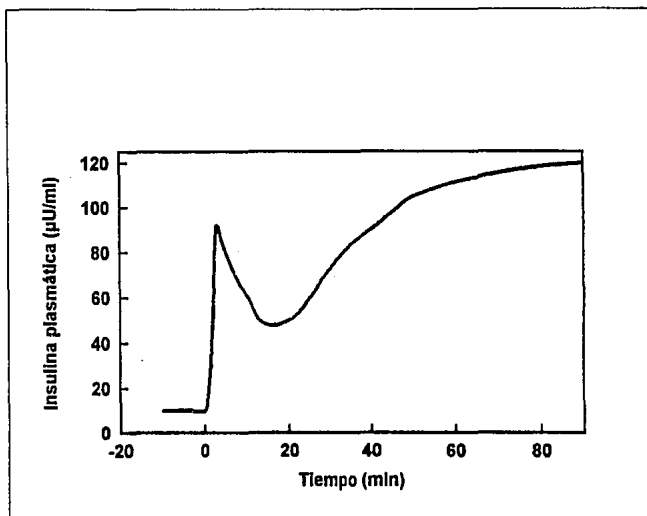
TABLA 1. Factores que afectan la secreción de insulina

<u>Estimulantes</u>	<u>Inhibidores</u>
glucosa y otras hexosas	serotonina
aminoácidos esenciales	hipoxia
ácidos grasos, cetonas	somatostatina
CCC, glucagon	2-desoxiglucosa
gastrina, secretina	manoheptulosa
AMPc, adrenalina	estimulación α -adrenérgica
acetilcolina	disminución de K^+
estimulación β -adrenérgica	insulina

CCC=colecistocinina; AMPc=AMPciclido

Este vaciamiento inicial de la insulina almacenada en las células β de los islotes de Langerhans se lleva a cabo por el mecanismo ya descrito e ilustrado en la Figura 7. En la segunda fase se activan sistemas enzimáticos para incrementar la producción de la hormona. La interrupción de la secreción de insulina ocurre casi con la misma rapidez y se produce después de que la glucemia desciende al valor de ayuno. Es importante señalar que la mayoría de los nutrientes y hormonas que estimulan la secreción de insulina, también incrementan su biosíntesis.⁽¹⁷⁾

Figura 8. Respuesta insulínica a una carga de glucosa en función del tiempo.



Fuente: Guyton AC, Tratado de Fisiología Médica 8ª ed., Ed. Interamericana, México D.F., pp. 899, 1992.

Efectos de la insulina

Generalidades

La insulina es el principal regulador de procesos metabólicos, promueve procesos biosintéticos y de almacenamiento de nutrientes, y regula el aporte de energía para los tejidos. El efecto global de la insulina consiste en promover un estado anabólico en el cual hay síntesis neta de carbohidratos, proteínas y grasas; por ello se le ha definido como "*la hormona de la abundancia*". Sus efectos fisiológicos son muy numerosos y complejos, y suelen dividirse en:

*** Rápidos (ocurren en segundos)**

Aumenta el transporte de glucosa, aminoácidos y K^+ en células sensibles a la insulina.

*** Intermedios (aparecen en minutos)**

Estimula la síntesis proteica.

Inhibe la degradación proteica.

Activa a la glucógeno sintetasa y las enzimas glucolíticas.

Inhibe la fosforilación y las enzimas gluconeogénicas.

*** Retardados (se presentan en horas)**

Incrementa el RNAm's para enzimas lipogénicas.

Metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas

El efecto hipoglucemiante de la insulina es el más conocido y se observa en la mayoría de los tejidos, en donde al aumentar el número de transportadores de glucosa en las membranas celulares, la hormona facilita la entrada de este carbohidrato a las células. Los transportadores de glucosa son una familia de proteínas relacionadas que transportan glucosa a través de las membranas celulares. Hasta el momento, se han identificado 5 diferentes transportadores codificados por 5 genes diferentes. El transportador de glucosa en tejidos sensibles a la insulina es una proteína con 509 aminoácidos que cruza la membrana celular 12 veces. El transportador *GLUT-4* es el principal encargado del transporte de la glucosa en tejido muscular y adiposo. La insulina estimula el transporte de glucosa promoviendo la translocación de un número mayor de vesículas intracelulares que contienen a las proteínas transportadoras hacia la membrana plasmática. De esta forma mayor cantidad de estos transportadores se insertan en la membrana celular. El efecto es reversible, ya que los transportadores retornan a las reservas intracelulares después de su separación de la insulina y se reciclan. Además de su acción hipoglucemiante, la insulina ejerce efectos en el metabolismo de lípidos y proteínas en diferentes órganos (Tabla 2).

TABLA 2. Efectos de la insulina en diferentes tejidos

Tejido adiposo	<p>Aumenta la entrada de glucosa. Aumenta la síntesis de ácidos grasos. Aumenta la síntesis de fosfato de glicerol. Aumenta el depósito de triglicéridos. Activa la lipasa lipoproteica. Inhibe la lipasa sensible a hormonas. Aumenta la captación de K^+.</p>
Músculo	<p>Aumenta la entrada de glucosa. Aumenta la síntesis de glucógeno. Aumenta la captación de aminoácidos. Aumenta la síntesis proteica en los ribosomas. Disminuye el catabolismo de las proteínas. Reduce la liberación de aa* gluconeogénicos. Aumenta la captación de cetonas. Aumenta la captación de K^+.</p>
Hígado	<p>Disminuye la cetogénesis. Aumenta la síntesis de proteínas. Aumenta la síntesis de lípidos. Disminuye la producción de glucosa. Aumenta la síntesis de glucógeno.</p>
General	<p>Aumenta el crecimiento celular.</p>

*aa=aminoácidos

Mecanismo de Acción

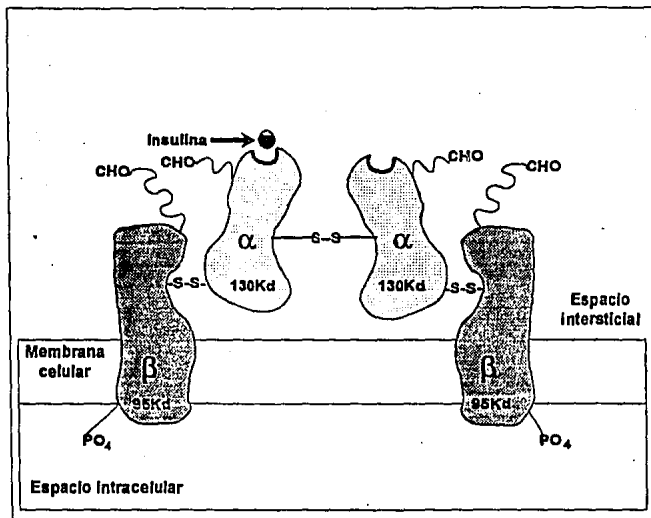
Receptor de la insulina

Los receptores se encuentran en una gran variedad de células en el organismo, incluyendo aquellas en las cuales la insulina no incrementa la captación de glucosa. El receptor de la insulina, ilustrado en la Figura 9, es una glicoproteína compleja transmembranal, con un peso molecular de aproximadamente 340,000 daltones. Consiste en dos cadenas α extracelulares y dos cadenas β transmembranales,⁽¹⁸⁾ unidas por tres puentes disulfuro.^(6,8,13) Los residuos de los azúcares se extienden hacia el líquido intersticial. La porción intracelular de la cadena β posee actividad de tirosina cinasa.⁽¹³⁾ En el hombre, el receptor de insulina se encuentra codificado por un solo gen situado en el cromosoma 19.⁽¹⁹⁾ A partir de un RNAm se sintetiza un solo proreceptor que incluye un péptido señal, el cual se pierde y da lugar a la glucosilación e hidrólisis que originan las cuatro subunidades de la proteína tetramérica. El receptor $\alpha_2\beta_2$ maduro, presenta un dominio hidrofóbico en cada subunidad α que le confiere su alta afinidad por la insulina. La interacción insulina-subunidad α del receptor (Figura 10) inicia la actividad del mismo, la cual se mantiene aún si la insulina se disocia del receptor, e involucra cambios conformacionales así como la actividad de tirosina cinasa^(18,20,21) de las subunidades β , encargada de internalizar la señal de la unión insulina-receptor.⁽²²⁾ Las supuestas consecuencias de estas reacciones incluyen fosforilaciones en cadena de proteínas, generación de posibles mediadores de la acción de la insulina y otras señales, que originan la activación o inhibición de ciertas enzimas, que finalmente dan como resultado los efectos característicos de la insulina sobre el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. Después de la interacción insulina-receptor, el complejo es endocitado, entra en los lisosomas donde, en la mayoría de los casos, los receptores son reciclados hacia la membrana celular, o bien son destruidos.

Un aspecto importante de la regulación de los receptores de la insulina es la señal de terminación de la actividad de la hormona. La desfosforilación del receptor por las tirosinas

fosfatadas es uno de los mecanismos probables para la terminación de la señal. Sin embargo, no se conoce la identidad ni la regulación de las fosfatasa específicas que actúan sobre el receptor. La proteína cinasa G tiene también capacidad para regular la actividad del receptor de insulina. Cuando se activa esta enzima, cataliza la seril-fosforilación de la subunidad β del receptor produciendo la inhibición de su actividad de tirosina cinasa.

Figura 9. Estructura del receptor de insulina.

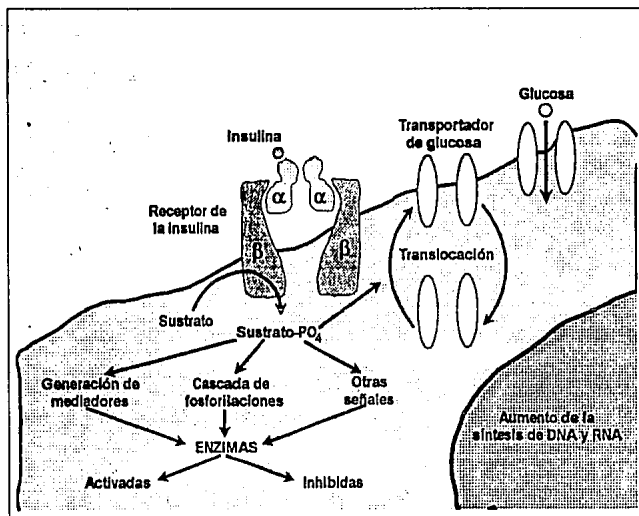


Fuente: Gerich JR: "Hormonal control of homeostasis". En *Diabetes Mellitus*, 9ª ed. Editado por John A. Galloway et al. pp. 53, Indianapolis, Indiana: Lilly Research Laboratories, 1988.

El número, la afinidad o ambas características de los receptores pueden ser modificadas por acción de la propia insulina y otras hormonas, por el ejercicio, la dieta y factores fisiológicos.

La exposición a concentraciones altas de insulina disminuye la cantidad de receptores por aumento en la degradación⁽²³⁾ (regulación a la baja); por el contrario, en presencia de concentraciones bajas de insulina, aumenta la afinidad y el número de receptores (regulación a la alta). El número de receptores aumenta en la inanición y disminuye en la obesidad; la afinidad de los receptores aumenta en la insuficiencia suprarrenal y disminuye con el exceso de glucocorticoides.

Figura 10. Acción de la insulina a nivel celular.



Fuente: Kahn CR, Shechter Y: "Insulina, agentes hipoglucemiantes orales y farmacología del páncreas endócrino". En Goodman y Gilman, *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 8ª edición. Editado por Goodman y Gilman et al, pp 1421, México D.F. Editorial Panamericana, 1991.

Catabolismo de la Insulina

La vida media de la insulina circulante es de alrededor de 5 minutos.⁽²⁾ Una vez que se ha llevado a cabo la interacción insulina-receptor, la hormona es internalizada y se destruye en los endosomas. La principal enzima involucrada en la degradación de la insulina es la *insulinproteasa* que se encuentra en la pared celular y entra junto con la hormona. Otra enzima que interviene en la degradación de la insulina es la *transhidrogenasa de insulina-glutatión* que cataliza la reducción de los enlaces disulfuro liberando a las cadenas α y β .⁽²⁾ Casi todas las células del cuerpo metabolizan a la insulina; sin embargo, el 80% de la insulina secretada se cataboliza normalmente en hígado y riñón; el páncreas y la placenta se encuentran considerados como los segundos órganos más activos en la degradación de la hormona. En el hombre, el hígado cataboliza del 20 al 50% de la insulina de la sangre durante un solo paso de la hormona. Esto constituye un factor importante en relación con la liberación fisiológica de insulina que es secretada hacia la vena porta, y por tanto, llega al hígado antes que a cualquier otro órgano.

Definición

Himsworth fue el primero en sugerir, hace más de 50 años,⁽²⁴⁾ que los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente podrían ser resistentes a la acción de la insulina, debido a que, en comparación con sujetos sanos, sus requerimientos de la hormona para reducir la hiperglucemia, son proporcionalmente más altos. La resistencia a la insulina (RI) se ha definido como *"una respuesta subnormal a una determinada concentración de insulina"*; es decir, es un estado metabólico en el que las concentraciones fisiológicas de insulina producen menor respuesta biológica que la normal. El término de resistencia a la insulina típicamente se refiere a las acciones de la insulina sobre la captación de la glucosa.

La sensibilidad a la insulina (o su inverso, la resistencia a la insulina) varía de persona a persona. Los sujetos normales en peso ideal tienen una variación en la sensibilidad a la insulina de hasta siete veces al comparar los más sensibles con los más resistentes. Se ha visto que tiende a ser similar entre familiares y en grupos étnicos, como en los indios Pima.⁽²⁵⁾ Debido a lo abstracto del concepto fisiopatológico, no existen criterios estrictos de niveles de captación de glucosa ni de insulinemia que puedan ser considerados como anormales. Dentro de la gama de captación de glucosa, las personas en el cuartil (que es la cuarta parte de una población determinada y equivale a un 25%) con menor captación o mayor grado de insulinemia son consideradas como resistentes a la insulina. Estas observaciones están sustentadas por estudios epidemiológicos y clínicos, que han mostrado que los cuartiles con menor captación se encuentran relacionados con intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), hipertensión arterial (HTA),

dislipidemias y ovarios poliquísticos. Es importante mencionar que personas aparentemente sanas con resistencia a la insulina, no desarrollan ninguna de estas complicaciones, lo que sugiere que la predisposición genética juega un papel importante en la expresión clínica de estos padecimientos.

Mecanismos de resistencia a la insulina

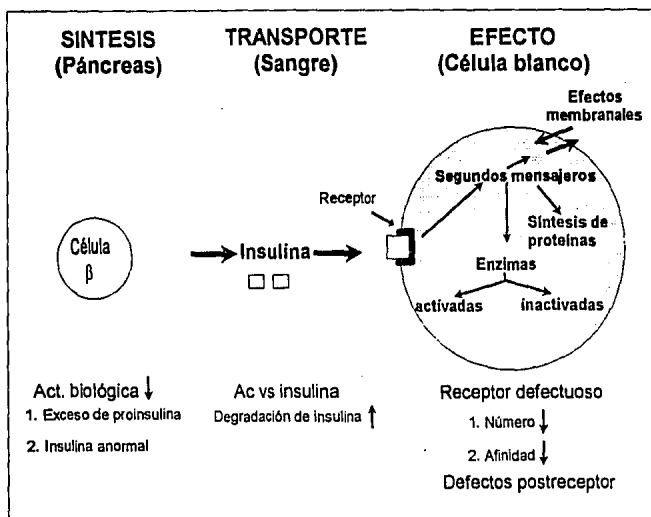
La observación de la persistencia de defectos en la unión y acción de la insulina, en fibroblastos cultivados de pacientes con resistencia a la insulina, sugirió por primera vez la existencia de defectos intrínsecos en la sensibilidad a la insulina. Debido a que la acción de la insulina involucra a productos de muchos genes, los defectos de las células blanco pueden ser consecuencia de alteraciones en cualquier proteína, desde la propia hormona y el receptor, hasta las proteínas finales reguladas por la insulina (Figura 11). De acuerdo a lo anterior, las causas de la resistencia a la insulina incluyen:

- 1) Defectos intrínsecos de las células blanco: mutaciones en el receptor de la insulina. Defectos en genes importantes para la acción de la insulina, transportadores de glucosa, sustratos para la cinasa receptora de insulina o segundos mensajeros, inhibidores celulares de la cinasa receptora de insulina.
- 2) Factores secundarios que afectan a las células blanco: estrés físico (sépsis, fiebre, quemaduras), ayuno o inanición, uremia, cirrosis, cetoacidosis, obesidad, diabetes o hiperglucemia.
- 3) Estados fisiológicos normales: pubertad, edad avanzada, embarazo.

4) Factores hormonales o metabólicos específicos: glucocorticoides (síndrome de Cushing), hormona del crecimiento (acromegalia), catecolaminas (feocromocitoma), glucagon (glucagonoma), hormona tiroidea (tirotoxicosis), hiperinsulinemia (insulinoma), hiperglucemia (diabetes), ácidos grasos libres, adenosina.

5) Autoinmunidad: anticuerpos contra el receptor de insulina o contra transportadores de glucosa.

Figura 11. Representación esquemática de los mecanismos de la acción de la insulina y los sitios de alteraciones que pueden dar como resultado la resistencia a la insulina.



Modificado de: Bar RS: Factors that control insulin action at the receptor. *Am J Med* 74(Suppl. 1A): 20, 1983.

Clasificación fisiopatológica de las causas de la resistencia a la insulina:

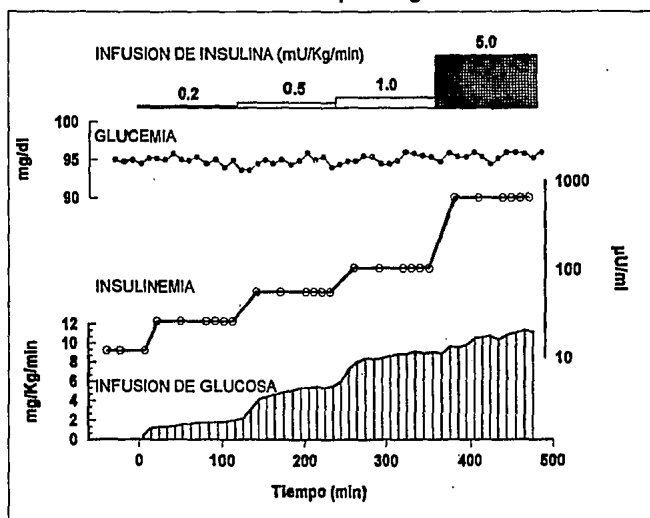
- * Pre-receptor: mutaciones en la molécula de la insulina, alteraciones en la conversión de la proinsulina a la insulina.
- * Receptor: mutaciones del receptor,⁽²⁶⁾ alteración en la regulación de los receptores, anticuerpos anti-receptor,⁽²⁷⁾ degradación acelerada de los receptores, unión anormal de la insulina, deterioro en la actividad receptora de la tirosina cinasa.⁽²⁸⁾
- * Post-receptor: alteraciones a nivel de la cascada de fosforilación, en los transportadores de glucosa (GLUT).
- * Transportadores GLUT: cantidad inadecuada de GLUT-4, actividad de translocación disminuida,⁽²⁹⁾ anticuerpos contra transportadores.
- * Post-transductor: alteración en las enzimas del metabolismo intermediario que disminuyen su respuesta a la estimulación insulínica.

Detección y cuantificación de la resistencia a la insulina

Existen varios métodos para estimar la resistencia a la insulina. En pacientes tratados con insulina exógena, la dosis administrada constituye una medida imperfecta de la resistencia tisular. Un nivel circulante elevado de insulina, en ausencia de un defecto en la capacidad secretora de la hormona, correlaciona bien con las medidas más sofisticadas para la determinación de la resistencia a la insulina. La hiperinsulinemia no solo es consecuencia de un incremento de la secreción de la hormona por las células β , sino también del deterioro de la depuración de insulina mediada por los receptores de células blanco periféricas resistentes. Los métodos para cuantificar la resistencia a la insulina son:

Pinza metabólica euglucémica (PME). Originalmente descrita por DeFronzo y colaboradores,⁽³⁰⁾ hoy en día se considera como el estándar de oro para medir la RI. Se deben conocer dos variables: los niveles de glucemia y los niveles de insulina en condiciones previamente establecidas (Figura 12). El método consiste en infundir insulina hasta alcanzar una concentración determinada, generalmente de 100 $\mu\text{U/ml}$. Establecida esta condición, la cantidad de glucosa que requiere ser infundida para mantener la normoglucemia (80-90 mg/dl) se toma como indicador del grado de resistencia a la acción de la hormona.⁽³¹⁾ Cuanto menor es la cantidad de glucosa necesaria para mantener el nivel de glucemia deseado, mayor es la RI. Debido al alto costo de esta prueba y a lo complejo de su realización, se han propuestos métodos alternativos.

Figura 12. Concentraciones plasmáticas de insulina y glucosa y velocidades de infusión de insulina y glucosa para mantener la euglucemia durante el desarrollo de la técnica de la pinza euglucémica.



Modificado de: Rizza RA, et al: Mechanisms of insulin resistance in man. Assessment using the insulin dose-response curve in conjunction with insulin-receptor binding. *Am J Med* 70:172, 1981.

El modelo minino de paralelo rodante⁽³²⁾ requiere de un laboratorio equipado con instrumentos y aparatos especializados. Se administra glucosa por vía intravenosa seguida de determinaciones frecuentes de glucosa e insulina en plasma, y mediante un programa en computadora se puede calcular el índice de sensibilidad de la insulina a partir de la relación dinámica entre las curvas de concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina.

Curva de tolerancia oral a la glucosa. Es un método disponible para la mayoría de los laboratorios. Después de dar una carga oral de glucosa, se determinan las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina, cada 30 minutos durante 3 horas. La relación del área bajo la curva (ABC) de glucosa sobre el área bajo la curva de la insulina proporciona una estimación de la sensibilidad a la insulina.

Modelo de evaluación homeostática. Mathews y colaboradores⁽³³⁾ propusieron un modelo computarizado para estimar la sensibilidad a la insulina a partir de concentraciones de insulina y glucosa plasmáticas en ayuno. Los resultados de este modelo correlacionan bien con los datos obtenidos mediante el uso de la pinza metabólica euglucémica.

Relación de la concentración de glucosa/insulina en ayunas, los resultados de este método muestran buena correlación con los de la pinza metabólica euglucémica, la técnica del modelo del paralelo rodante y la curva de tolerancia oral a la glucosa. A mayor concentración de insulina plasmática para una concentración de glucosa en ayunas, más resistente a la insulina es el sujeto. La relación $\text{glucosa}(\text{mg/dl})/\text{insulina}(\mu\text{U/ml}) < 6$ es característica de individuos con obesidad, intolerancia a la glucosa (IG) e hipertensión. Aunque la relación glucosa/insulina es conceptualmente confiable, técnicamente simple y de bajo costo, es necesario mencionar sus limitaciones:

1. No puede emplearse en pacientes con defectos en secreción de insulina, tales como diabetes.
2. Proporciona información indirecta sobre la contrarregulación entre hígado y las células β , pero no en el efecto de la insulina en tejidos periféricos.
3. El límite en el cual se mide la insulina es pequeño por tratarse de muestras en ayuno, y los resultados dependen de la precisión del método utilizado para cuantificar la insulina.
4. No se conoce la cantidad de proinsulina que es medida como insulina.
5. El estrés puede afectar la interpretación de los resultados.

Insulinemia de ayuno. En una primera aproximación la concentración plasmática de insulina es una imagen en espejo de la sensibilidad a la insulina. La tasa de secreción de la insulina en ayuno y la estimulada por la glucosa se regulan de manera diferente y también pueden afectarse en forma distinta por procesos fisiopatológicos. La secreción de insulina en ayuno está regulada fundamentalmente por la estimulación tónica de la glucosa arterial y por el balance que existe entre la estimulación α y β adrenérgica en las células β . La concentración de insulina en ayuno es una variable más estable que el nivel de insulina estimulado por la administración de glucosa, ya que en esta última condición, la insulinemia depende críticamente de la magnitud y rapidez de las excursiones de la glucosa en el plasma. Tanto en el estado de ayuno como en el postprandial, la concentración circulante de insulina depende no solo de la secreción, sino también de su distribución y degradación. Por otra parte, los valores de ayuno de insulina plasmática en un sujeto normal, están cercanos a los límites de detección de la mayoría de los inmunoensayos, originando mediciones que resultan menos precisas que las de la insulina estimulada por la glucosa. Este método presenta las mismas ventajas y desventajas que el de la relación glucosa/insulina. En el individuo no diabético a mayor insulinemia se encontrará menor sensibilidad al efecto de la insulina en todo el organismo.

Síndrome de resistencia a la insulina

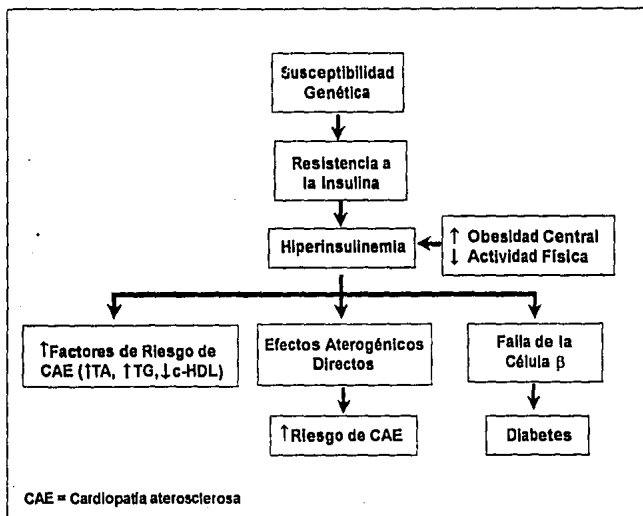
Varios autores han propuesto que la RI, la hiperinsulinemia o ambas, participan en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La aterosclerosis (AE) es la causa subyacente de la enfermedad vascular cerebral (EVC), coronaria y periférica, y sus lesiones se clasifican en estrias grasas, placas fibrosas y lesiones complicadas. La lesión inicial es la estria grasa, habitualmente no produce obstrucción de la luz arterial, y se caracteriza por acúmulo de células de músculo liso llenas de lípidos, células espumosas y tejido fibroso. La placa fibrosa es la lesión más característica de la aterosclerosis. Es una placa levantada que produce obstrucciones de grado variable en el vaso; está compuesta por un núcleo central de lípidos extracelulares y detritus celulares necróticos, y se encuentra cubierta por una cápsula formada de capas de células musculares lisas, macrófagos y tejido conectivo. La ocurrencia de ruptura y hemorragia en la placa da lugar a la lesión complicada, que conduce a la trombosis con oclusión brusca de la arteria y se manifiesta como angina de pecho, infarto del miocardio o muerte súbita.

La aterosclerosis es de etiología multifactorial. Los estudios epidemiológicos prospectivos longitudinales^(34,35) han identificado varias condiciones que predisponen al desarrollo de la enfermedad, y por ello se han denominado factores de riesgo de aterosclerosis (FR). La hipercolesterolemia, el tabaquismo y la hipertensión arterial (HTA) son los factores más importantes; pero la herencia, la obesidad, la diabetes mellitus (DM), los valores bajos de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), la edad, la inactividad física y el sexo masculino, también participan en la aparición de la aterosclerosis. Cada uno de estos factores, en forma independiente, aumenta el riesgo de sufrir la enfermedad, y cuando se asocian dos o más, sus efectos no se suman sino se multiplican, incrementando considerablemente la posibilidad de desarrollar las lesiones aterosclerosas.^(36,37)

Diferentes estudios han mostrado que algunos pacientes presentan^(38,39) un conjunto de múltiples factores de riesgo de la aterosclerosis, denominado síndrome X⁽⁴⁰⁾ o síndrome de resistencia a la insulina,⁽⁴¹⁾ que incluye resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la

glucosa (IG) o diabetes mellitus no insulino dependiente, hipertrigliceridemia (HTG), valores bajos de HDL e hipertensión arterial. La resistencia a la insulina puede ser causada por factores genéticos no determinados o por factores adquiridos o ambientales, como la obesidad y el estilo de vida sedentario, y constituir el factor patogénico común de las otras alteraciones⁽⁴²⁾ (Figura 13).

Figura 13. Síndrome de resistencia a la insulina.

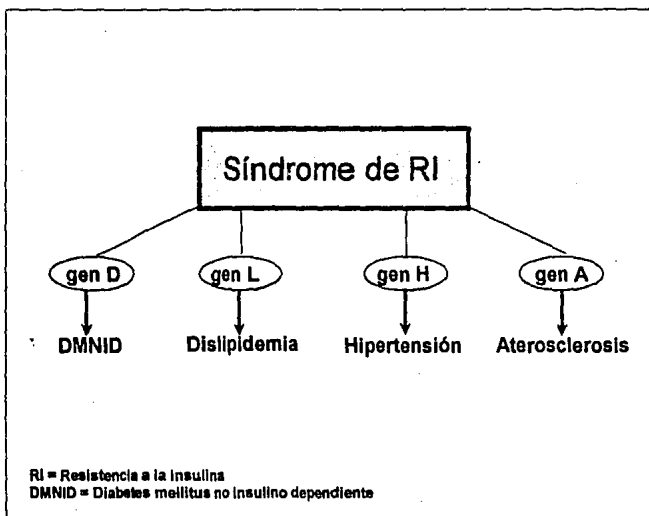


Fuente: Donahue RP, Orchard TJ: Diabetes mellitus and macrovascular complications: an epidemiological perspective. *Diabetes Care* 15: 1141-1155, 1993.

Se postula que la resistencia a la insulina produce hiperinsulinemia compensadora y que la insulina elevada, a su vez, resulta en elevación de la presión arterial, incremento en las

concentraciones de triglicéridos (TG), disminución en los niveles de c-HDL y aparición de intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus no insulino dependiente.

Figura 14. Interacción del gen de la resistencia a la insulina con los genes de las alteraciones asociadas.



Fuente: DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14(3): 184, 1991.

Aunque la resistencia a la insulina es un trastorno frecuente, sus consecuencias son mínimas o no se presentan en la mayoría de los sujetos. Es decir, el gen o los genes relacionados con esta alteración quizá son endémicos en la población general; sin embargo, en la mayor parte de los individuos su expresión fenotípica pasa inadvertida y su marcador bioquímico, la insulina elevada, no se detecta ya que su cuantificación no se realiza en la práctica clínica diaria. Cuando

este gen o grupo de genes coexisten con otro grupo de genes como los de la diabetes mellitus no insulino dependiente, la hipertensión, las dislipidemias o la aterosclerosis, la expresión fenotípica toma las características de estas enfermedades. Esto significa que una persona puede tener predisposición genética para ser hipertenso, pero la hipertensión puede no manifestarse a menos que coexista con el gen de la resistencia a la insulina. Lo mismo ocurre en el caso de las otras entidades clínicas (Figura 14). Esta concepción del problema es una forma de explicar la frecuente asociación de la diabetes mellitus no insulino dependiente, la hipertensión, las dislipidemias, la obesidad, o una combinación de ellas en un mismo individuo, dando como resultado final una importante morbimortalidad de causa cardiovascular. Además, la hiperinsulinemia también puede participar en la aterogénesis a través de sus efectos directos en las diferentes fases del proceso⁽⁴³⁾ (Tabla 3).

TABLA 3. Efectos de la insulina en la aterogénesis

Incrementa la formación y disminuye la regresión de las placas lipídicas.

Estimula la síntesis de lípidos en el tejido arterial.

Estimula la síntesis de tejido conectivo (por ejemplo colágeno).

Estimula la proliferación y migración de células del músculo liso.

Favorece la síntesis de colesterol y la actividad de los receptores de las LDL (R-LDL).

Estimula los factores de crecimiento.

LDL=lipoproteínas de baja densidad.

Fuente: Stout RW: Insulin and atheroma: 20-yr perspective. *Diabetes Care* 13:631-654, 1990.

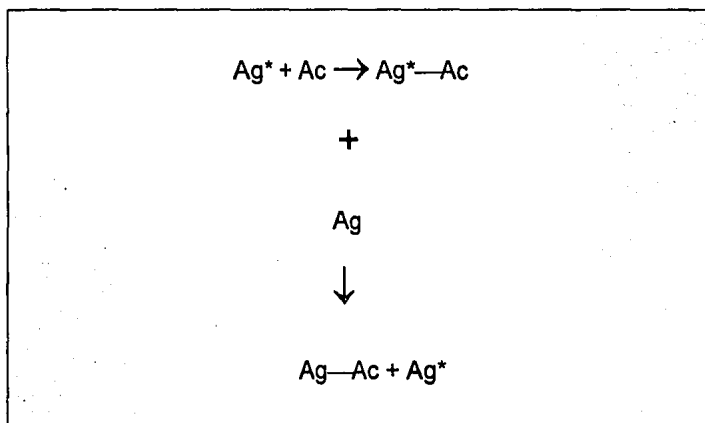
Capítulo III METODOS DE CUANTIFICACION PARA INSULINA

Radioinmunoanálisis (RIA)

Esta técnica ha tenido un inmenso impacto en muchas áreas de la medicina.⁽⁴⁴⁾ Debido a su alta sensibilidad⁽⁴⁵⁾ y especificidad, permiten la cuantificación exacta de una gran variedad de compuestos biológicamente importantes tales como los péptidos, hormonas, vitaminas y fármacos, presentes en líquidos o tejidos biológicos en concentraciones del orden de ng/ml o pg/ml.^(46,47) En los años 50's, Bearson y Yalow, al estudiar el comportamiento de la insulina marcada con I¹³¹ efectuaron diversas observaciones, que condujeron al desarrollo del RIA para la insulina plasmática. Al administrar insulina a pacientes con diabetes mellitus, observaron formación de anticuerpos (Ac) contra la insulina administrada. Estos autores comprobaron, utilizando un sistema *in vivo*, que la insulina no marcada desplazaba la insulina radiactiva del Ac anti-insulina; además, descubrieron que manteniendo fija la concentración de anticuerpo, la fijación del marcador era una función cuantitativa de la cantidad presente de insulina no marcada.⁽⁴⁸⁾ Este trabajo, por el cual la Dra. Yalow compartió el premio Nobel de 1977, constituyó la base del RIA. El fundamento de la técnica de RIA se resume en la Figura 15. La insulina presente en el plasma del paciente compite con el antígeno (Ag) marcado para ganar accesibilidad a los centros de fijación del anticuerpo. El porcentaje de antígeno radiactivo unido al anticuerpo dependerá de la cantidad total de antígeno no radiactivo presente y se podrá determinar al obtener las cuentas por minuto (cpm) en la distribución del marcador radiactivo. Con cantidades crecientes de antígeno no marcado, se fijará al anticuerpo una cantidad

correspondientemente menor de antígeno marcado, y, por tanto, habrá menos cpm. El porcentaje total del marcador radiactivo unido al anticuerpo y del libre puede detectarse después de la separación de ambas fracciones. La concentración de la sustancia problema se obtiene al interpolar las cpm obtenidas para el problema en una curva patrón.^(49,50)

Figura 15. Fundamento de la técnica del RIA.



Ag = antígeno; Ag* = antígeno marcado; Ac = anticuerpo

Técnicas inmunoenzimáticas

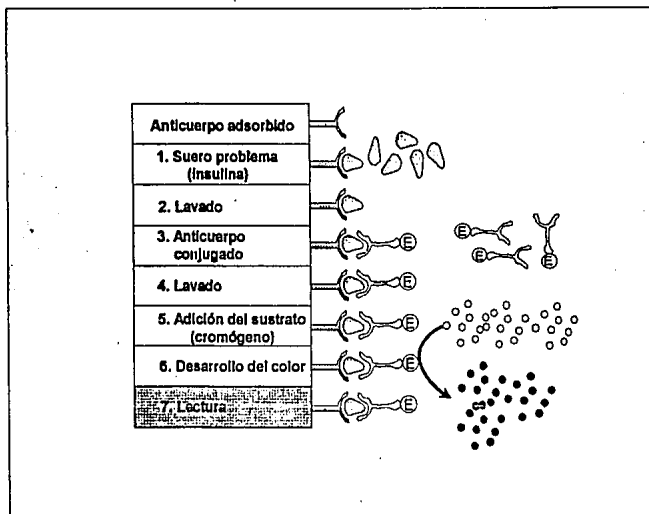
Estas técnicas fueron descritas por primera vez en 1917 por *Engvall y Pelrmann*. Las técnicas inmunoenzimáticas se fundamentan en el uso de reactivos inmunológicos (Ag y Ac), los cuales se encuentran marcados con un enzima (conjugado). Las enzimas se emplean en lugar de los isótopos radiactivos para marcar el antígeno o el anticuerpo. La enzima actúa sobre un sustrato y como resultado de esta interacción se forma un producto fácilmente medible por espectrofotometría, lo que de manera indirecta demuestra la presencia del anticuerpo o antígeno, respectivamente. Las principales ventajas del uso de los marcadores enzimáticos son:

- 1) sensibilidad elevada dada por el efecto amplificador de la enzima, que puede actuar sobre una gran variedad de moléculas de sustrato (10^3 - 10^4 /min).
- 2) tiempo de vida media prolongado.
- 3) ausencia de riesgos en el manejo cuando se compara con el uso de marcadores radiactivos.

Las técnicas inmunoenzimáticas se agrupan de manera general en ensayos homogéneos y heterogéneos. Los primeros se realizan en una sola fase y no requieren etapas de separación, mientras que en los heterogéneos son necesarios varios lavados para separar los reactivos unidos de los libres. En los ensayos heterogéneos se emplean tanto reactivos unidos como reactivos en solución, los que al ponerse en contacto llevan a cabo una reacción Ag-Ac. La primera metodología descrita con estas bases fue la de *ELISA* (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). En el caso de la cuantificación de la insulina se emplea el *método de doble anticuerpo*; en esta técnica, durante un periodo de incubación, se hace reaccionar el anticuerpo fijado a la fase sólida con el antígeno (insulina) presente en la muestra del paciente. Después del lavado se adiciona el conjugado, que reconoce un epítopo diferente del antígeno; finalmente, se elimina el exceso de

reactivo, se adiciona el sustrato (cromógeno) y se cuantifica el desarrollo de color, el cual es directamente proporcional a la concentración del antígeno presente en la muestra (Figura 16).

Figura 16. Representación esquemática del método de ELISA de doble anticuerpo.



Modificado de: Roitt I, *et al*: Immunology, 2ª ed, JB Lippincott Company, Philadelphia, Grower Medical Publishing, pp. 25.5-25.6, 1989.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Numerosos estudios epidemiológicos y clínicos han mostrado la presencia en un mismo individuo de hipertensión arterial sistémica, obesidad, dislipoproteinemias (hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteínemia) y diabetes mellitus;^(40,51) condiciones todas ellas que contribuyen al desarrollo de aterosclerosis. Se ha sugerido que la coexistencia de estos trastornos es más común de lo que se esperaría por azar y, por tanto, se ha postulado que en los pacientes con dos o más de estas anomalías pueden estar actuando mecanismos patogénicos comunes.⁽⁵¹⁻⁵³⁾ Existen evidencias de que la combinación puede estar relacionada a resistencia insulínica⁽⁴¹⁾ e hiperinsulinemia.⁽⁴²⁾

Se ha observado que la relación entre insulina y esas alteraciones fisiológicas y metabólicas tiene influencia racial.⁽²⁵⁾ En nuestro país, no existen trabajos que hayan abordado el estudio de este tema.

OBJETIVO

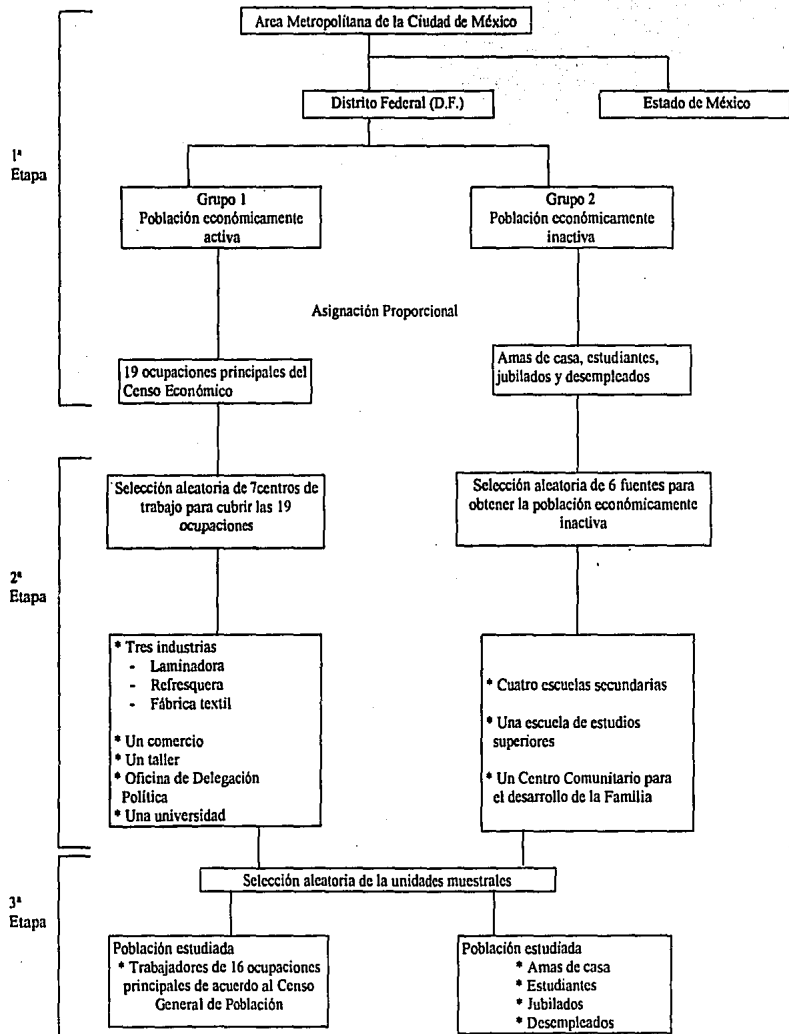
El objetivo del presente estudio fue investigar la distribución de los valores de la insulina de ayuno y su relación con los diferentes factores de riesgo coronario, en una muestra de población adulta residente de la Ciudad de México, seleccionada en forma aleatoria.

MATERIAL Y METODOSPoblación estudiada. Características de la muestra

a) Tamaño de la muestra. El área metropolitana de la Ciudad de México es la más grande a nivel mundial, y se encuentra ubicada en dos entidades federativas de la República Mexicana: el Distrito Federal (D.F.) y el Estado de México. El presente estudio tomó como población de referencia únicamente a los individuos residentes en las 16 Delegaciones Políticas que integran el D.F. El estudio fue de tipo transversal e incluyó población adulta de 20 años de edad y más. El tamaño de la muestra se calculó considerando un límite de confianza al 95% y un error máximo tolerado de 2%. Con estas condiciones se obtuvo un tamaño muestral de 864⁽⁵⁴⁾ individuos, para que el estudio fuera representativo. Debido a que no se contaba con los datos completos para varios de los participantes o bien faltaron muestras sanguíneas de algunos otros, se incluyeron en el análisis estadístico únicamente los datos de 700 individuos.

b) Diseño muestral. Dadas las características de la población del D.F. así como el tipo de variables a estudiar, se utilizó un diseño aleatorio de etapas múltiples, que se resume en la Figura 17. La primera etapa consistió en dividir a la población en dos grupos, uno económicamente activo y otro económicamente inactivo, de acuerdo a los datos del Censo General de Población de 1990.⁽⁵⁵⁾ A continuación, se identificaron los subgrupos que constituirían cada uno de los dos grupos poblacionales. El grupo económicamente activo se estructuró con trabajadores que desarrollan 16 de 19 ocupaciones principales señaladas en el Censo Económico de 1986;⁽⁵⁶⁾ en tanto, la población económicamente inactiva quedó integrada por estudiantes, amas de casa, jubilados y desempleados.

Figura 17. Diseño Muestral



En la segunda etapa se obtuvieron, de la guía telefónica, listados de industrias, universidades, oficinas de gobierno y talleres, de los que aleatoriamente se seleccionaron siete centros de trabajo en los que existieran las ocupaciones principales. Fueron seleccionadas tres industrias (laminadora, refresquera y textil) que aportaron 10 de las ocupaciones; una universidad en la que se estudió a personal administrativo y profesionista; una delegación política que contribuyó con trabajadores de 7 diferentes ocupaciones; trabajadores de un comercio y de un taller. Con este procedimiento el grupo de población económicamente activa quedó integrado por trabajadores de 16 de las 19 ocupaciones principales (profesionistas, técnicos y personal especializado, maestros y afines, trabajadores de arte, funcionarios públicos, gerentes del sector privado, supervisor de obreros, artesanos y obreros, oficinistas, vendedores dependientes, vendedores ambulantes, empleados de servicio, trabajadores domésticos, operadores de transporte, protección y vigilancia) que contempla el Censo Económico.⁽⁵⁶⁾ Debido a que en la Cd. de México la agricultura no es una actividad importante, no se incluyeron trabajadores agrícolas; tampoco se estudiaron trabajadores de actividades no específicas.

Las fuentes para obtener las unidades muestrales de la población económicamente inactiva fueron cuatro escuelas secundarias (amas de casa y jubilados), una escuela de estudios superiores (estudiantes) y un Centro Comunitario de Desarrollo Integral de la Familia (CCDIF) (jubilados y desempleados). Los centros escolares se seleccionaron aleatoriamente de un listado de escuelas públicas y privadas, proporcionado por la Secretaría de Educación Pública y el CCDIF se seleccionó también de manera aleatoria de una lista obtenida del Sistema de CCDIF.

Para realizar la tercera etapa, de cada fuente seleccionada se solicitó un listado de trabajadores, alumnos o integrantes de los diferentes programas del CCDIF, y se procedió entonces a la selección aleatoria de cada una de las unidades muestrales. En el caso de las escuelas secundarias, se estudiaron los padres y familiares mayores de 20 años que no tuvieran una actividad económicamente remunerada.

De todas las fuentes elegidas, se solicitó autorización para llevar a cabo el estudio. En cada sitio se adecuó un espacio físico para aplicar el cuestionario y realizar las diferentes mediciones y estudios. A cada participante se le informó, de manera verbal y escrita, el propósito de la investigación y se obtuvo su autorización por escrito. El protocolo de este estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Cuestionario

Un cuestionario estandarizado y previamente validado se aplicó a cada uno de los participantes para investigar en familiares de primer grado (abuelos, padres, hermanos), antecedente de infarto agudo del miocardio, hipertensión arterial, enfermedad vascular cerebral, claudicación intermitente, obesidad y diabetes mellitus. Estos padecimientos se investigaron también en la historia personal del participante y, además, se obtuvo información sobre el consumo de cigarrillos, de sal y de alcohol, así como de la ocupación y las actividades desarrolladas durante el tiempo libre. Como parte de la evaluación cardiovascular se midieron las presiones arteriales sistólica y diastólica con un esfigmomanómetro de mercurio. Se realizaron tres determinaciones en cada individuo, y el promedio de la segunda y la tercera lecturas se consideró como la presión arterial del sujeto. Además, se practicó un electrocardiograma en reposo, que fue interpretado en forma ciega por un cardiólogo.

Mediciones antropométricas

El peso, la estatura y las circunferencias de cintura y cadera se midieron con los sujetos descalzos y cubiertos solamente con una bata de exploración física. Se calculó el índice de masa corporal (IMC), dividiendo el peso (en Kg) entre la estatura² (en m²), y se utilizó como indicador de obesidad. La relación cintura/cadera (C/C) se utilizó como indicador de la distribución de la grasa corporal.

Exámenes de laboratorio

La muestra de sangre se obtuvo por punción venosa después de 12 a 14 horas de ayuno y 15 a 20 minutos de reposo en posición sedente. La sangre se colocó en tubos que contenía EDTA (1mg/ml de sangre). El plasma se separó del paquete celular por centrifugación a 2000 rpm durante 20 minutos y se guardó en refrigeración (2-8°C). Las mediciones del perfil de lípidos se hicieron en un periodo no mayor a 4 días después de la toma de muestra, mientras que para la determinación de insulina y Lp(a) se guardaron alícuotas de 250 µl de plasma a -70°C con P M S F (α-toluensulfonilfluoruro) y Benzamidina como conservadores. Las cuantificaciones de colesterol (CT) y triglicéridos (TG) se realizaron por métodos enzimáticos, con reactivos de Boehringer Mannheim en un analizador bicromático ABBOTT VP serie II. El colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) se midió después de precipitar las lipoproteínas que contienen apoproteína B con Dextrán Sulfato-MgCl₂. Los valores de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se calcularon utilizando la fórmula de Friedewald modificada por DeLong y cols.⁽³⁷⁾ Los coeficientes de variación fueron: intraanálisis de 1.1%, 0.62% y 1.4% e interanálisis de 3.06%, 2.6% y 3.87% para CT, TG y c-HDL, respectivamente. Todas las determinaciones se llevaron a cabo con un estricto control de calidad mediante la participación del Laboratorio de Lípidos del Instituto Nacional de Cardiología en el Programa de

Estandarización del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, Georgia, E.U.A. La glucosa se midió en plasma por el método de glucosa oxidasa con reactivos de Boehringer Mannheim. La insulina se cuantificó utilizando un estuche comercial (Boehringer Mannheim) por el método de ELISA de doble anticuerpo. En este método el anticuerpo de captura se encuentra adsorbido a las paredes del tubo, enseguida se adiciona el plasma problema y el segundo anticuerpo marcado con peroxidasa, se une a la insulina en un epitope diferente al que se une el primer anticuerpo. Por incubación con el sistema ABTS (2,2'-Azinobis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico) sulfonato de amonio) se produce una reacción colorimétrica de color verde. La evaluación se llevó a cabo en un equipo automatizado, (ES 33 Boehringer Mannheim) a 420 nm, que grafica la curva estandar (absorbancia vs. concentración) e interpola la concentración de las muestras en la parte lineal de la curva (de 0.2-250 μ U/ml). Los coeficientes de variación intra e interanálisis son de 2.1% y 6.8%, respectivamente. En este método la reacción cruzada con proinsulina es de 40%. La medición de la Lp(a) se realizó empleando el método de ELISA de doble anticuerpo, por un procedimiento similar al descrito para la insulina, con la diferencia de que se realiza en microplaca y el primer paso consiste en adsorber un anticuerpo policlonal de captura a las paredes de los pozos de la misma, posteriormente se bloquea; el segundo anticuerpo o anticuerpo conjugado es un anticuerpo monoclonal marcado con peroxidasa. La lectura se lleva a cabo en un lector de microplacas (DUPONT Multiskan MCC) a 405nm. La porción lineal de la curva (log absorbancia vs. log concentración) es de 0.05 a 0.5 mg/dl aproximadamente. El coeficiente de variación intraanálisis es inferior a 8.6%.

Definiciones

El diagnóstico de diabetes mellitus se estableció de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (glucemia venosa en ayuno superior a 140 mg/dl), y/o por historia clínica previa de DM y/o tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina. Los sujetos en tratamiento con insulina, en quienes la DM se había diagnosticado después de los 40 años de edad, o cuyo índice de masa corporal era mayor a 30 Kg/m^2 , se consideraron diabéticos no insulino dependientes o tipo II. Para el propósito de este estudio y dada la falta de curva de tolerancia oral a la glucosa, aquellos sujetos con glucosa menor a 110 mg/dl y sin historia personal de DM fueron considerados como no diabéticos. La hipertensión arterial (HTA) se definió de acuerdo a los criterios de la OMS: presión sistólica superior a 140 mmHg o una presión diastólica superior a 90 mmHg. Cuando los individuos no cumplieron con alguno de los criterios antes definidos se consideraron hipertensos si el diagnóstico había sido establecido previamente o se encontraban bajo tratamiento con antihipertensivos. Se consideró la existencia de tabaquismo cuando el sujeto fumaba 10 ó más cigarrillos/día. La presencia de cardiopatía aterosclerosa se estableció en base a la historia de infarto agudo del miocardio (IAM), diagnosticado por un médico. De acuerdo a las recomendaciones del panel de Expertos del Programa de Educación en Colesterol,⁽³⁸⁾ la hipertrigliceridemia se definió como los valores de TG $\geq 200 \text{ mg/dl}$; la hipercolesterolemia con niveles de c-LDL $\geq 160 \text{ mg/dl}$ y la hipoalfalipoproteinemia con concentraciones de c-HDL $\leq 35 \text{ mg/dl}$ en hombres y $\leq 45 \text{ mg/dl}$ en mujeres. Se consideraron valores altos de Lp(a) a concentraciones $\geq 30 \text{ mg/dl}$.

Análisis estadístico

Se determinaron las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables continuas, así como las prevalencias de los factores de riesgo coronario, y se ajustaron, usando el método directo, tomando como población de referencia la señalada por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática en el Censo Nacional de 1990. Las diferencias entre sexos se determinaron mediante análisis de varianza paramétrico y no paramétrico en las variables continuas, y por el indicador X^2 de Mantel-Haenzel para las prevalencias.

Para cada sexo, los participantes se dividieron en cuartiles de acuerdo a los valores de insulina. Los valores medios de los cuartiles se analizaron por ANOVA paramétrico y no paramétrico. Se calculó la razón de momios, con intervalos de confianza al 95%, para establecer la asociación de prevalencias de los diferentes factores de riesgo en los individuos del cuartil 4 (hiperinsulinémicos) en comparación con los del cuartil 1. Para identificar la posible influencia de la obesidad, en las asociaciones encontradas, se estratificó por IMC ($1 = < 20 \text{ kg/m}^2$; $2 = 20 \text{ a } < 25 \text{ kg/m}^2$; $3 = 25 \text{ a } < 27 \text{ kg/m}^2$; $4 = 27 \text{ a } < 30 \text{ kg/m}^2$; $5 = \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

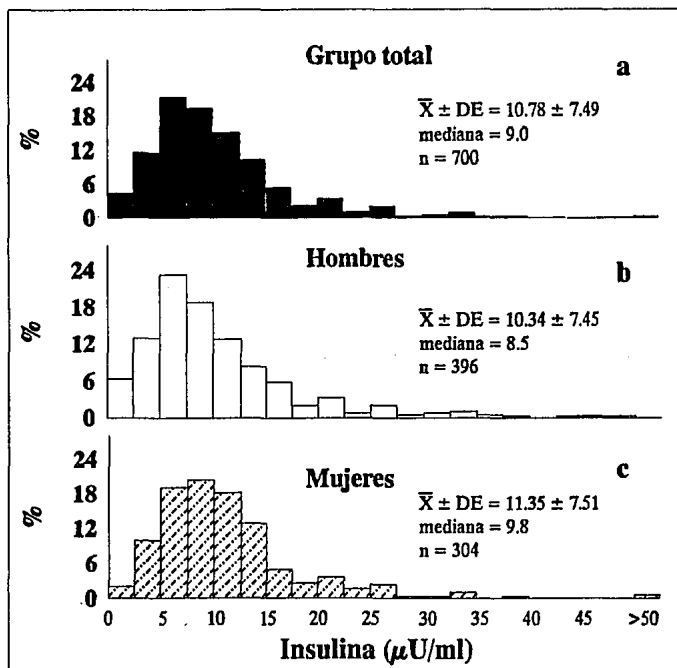
Debido a que la distribución de las concentraciones de insulina no es gaussiana, la relación de la hormona con las diferentes variables se estableció por análisis de correlación de Spearman.

El análisis de regresión múltiple se utilizó para investigar la independencia de las asociaciones; el modelo empleó como variables independientes, la insulina y glucemia de ayuno, índice de masa corporal y la relación cintura/cadera, y como variables dependientes, la presión arterial sistólica y diastólica, triglicéridos, c-LDL, c-HDL y Lp(a). El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Epi Info V5.0 del CDC y Statgraphics V6.0. Para todas estas pruebas se estableció el nivel de significancia estadística de 0.05.

RESULTADOS

En la Gráfica 1 se presenta la distribución de las concentraciones de insulina en ayuno en la población total estudiada (a) y estratificada por sexo (b y c). Es evidente que la distribución no es normal, con frecuencias más altas en los niveles bajos. En comparación con los hombres, las mujeres muestran valores más elevados en función de la media, mediana y mayores frecuencias para concentraciones superiores a 7.5 $\mu\text{U/ml}$.

Gráfica 1. Distribución de las concentraciones de insulina de ayuno.



La Tabla 4 muestra los valores medios de las variables antropométricas, fisiológicas y metabólicas por sexo y ajustadas por edad, en el total de la población estudiada. En comparación con las mujeres, los hombres tuvieron valores significativamente más altos de la relación cintura/cadera (C/C), tensión arterial sistólica y diastólica, c-LDL y TG, y menores de c-HDL. La edad promedio fue 39.5 ± 12.9 años para los hombres y 41.5 ± 12.5 para las mujeres ($p < 0.05$). Aunque la población es relativamente joven, la prevalencia de las diferentes alteraciones metabólicas fue elevada en ambos sexos.

TABLA 4. Características antropométricas y metabólicas de la población estudiada, según sexo y ajustadas por edad.

Variable	Hombres	Mujeres	p
n	398	304	
IMC (kg/m ²)	25.7±3.6	28.0±4.3	ns
Relación C/C	0.945±0.07	0.857±0.07	<0.001
PAS (mmHg)	121.1±16.5	116.8±18.3	<0.01
PAD (mmHg)	76.4±11.0	73.4±11.9	<0.005
Triglicéridos (mg/dl)	157.0±96.3	145±73.5	<0.001
Colesterol Total (mg/dl)	203.1±41.9	200.7±33.8	ns
c-LDL (mg/dl)	137.9±38.0	130.2±30.8	<0.05
c-HDL (mg/dl)	40.0±10.3	47.2±12.3	<0.001
Glucosa (mg/dl)	95.4±24.5	97.3±34.8	ns
Insulina (μU/ml)	10.3±7.5	11.3±7.5	ns
Lipoproteína(a) (mg/dl)	16.4±24.6	17.9±25.5	ns

PAS=presión arterial sistólica; PAD=presión arterial diastólica; c-LDL=colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; c-HDL=colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; C/C=cintura/cadera; IMC=Índice de masa corporal.

Al comparar los individuos del sexo femenino con los del sexo masculino (Tabla 5), las mujeres tuvieron prevalencias significativamente mayores de HTA, DMNID e hipofalipoproteinemia, y los hombres de hipertrigliceridemia. Aunque la prevalencia de obesidad, definida como $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$, no fue muy alta, se encontraron frecuencias

notablemente elevadas del patrón de distribución central de grasa tanto en hombres (78.1%) como en mujeres (79.0%).

TABLA 5. Prevalencias de factores de riesgo coronario según sexo y ajustadas por edad.

Variable	Hombres	Mujeres	p
n	396	304	
Hipertensión (%)	13.1	25.6	<0.001
DMNID (%)	6.4	11.8	<0.05
Obesidad (%) IMC \geq 30 kg/m ²	12.5	16.3	ns
Relación C/C (%) \geq 0.9 en hombres \geq 0.8 en mujeres	78.1	79.0	ns
Triglicéridos (%) \geq 200 mg/dl	25.5	16.8	<0.001
c-LDL (%) \geq 160 mg/dl	24.8	19.9	ns
c-HDL (%) \leq 35 mg/dl en hombres \leq 45 mg/dl en mujeres	35.8	46.0	<0.01

DMNID=diabetes mellitus no insulino dependiente; IMC=índice de masa corporal; C/C=cintura/cadera; c-LDL=colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; c-HDL=colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

En la Tabla 6 se anotan los valores promedio de las distintas variables en los hombres, de acuerdo al cuartil de insulina. El análisis de varianza (ANOVA) paramétrico y no paramétrico, reveló que los valores medios del índice de masa corporal, la relación cintura/cadera, la tensión arterial sistólica y la diastólica, los triglicéridos, la glucosa y el índice aterogénico tuvieron incremento significativo con los niveles crecientes de insulina; en tanto que la tendencia fue inversa y significativa para las concentraciones medias de c-HDL y lipoproteína(a). La edad, el colesterol total (CT) y el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), fueron similares en los distintos cuartiles de insulina. Un patrón parecido se observó en las mujeres

(Tabla 7), sin embargo, las tendencias solo fueron significativas para el índice de masa corporal, los triglicéridos, la glucosa, el c-HDL y la lipoproteína(a).

TABLA 6. Características antropométricas, tensión arterial, lípidos y glucosa en hombres, según cuartil de insulina.

	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p
Intervalo	< 5.665	5.666-8.520	8.521-12.70	> 12.701	
n	99	99	101	97	
Edad (años)	40.7±13.6	37.0±12.9	39.0±11.9	41.4±12.9	ns
IMC (Kg/m ²)	24.3±2.6	25.1±2.5	26.6±3.0	28.7±4.2	<0.001
Cintura/Cadera	0.942±0.07	0.946±0.05	0.958±0.06	0.982±0.08	<0.001
PAS (mmHg)	118.0±17.5	119.0±13.3	122.0±16.7	125.0±17.7	<0.05
PAD (mmHg)	75.1±10.5	75.1±10.4	77.2±11.7	80.1±10.7	<0.005
Triglicéridos (mg/dl)	141.2±75.4	154.3±97.7	172.7±91.3	208.0±107.2	<0.001
Colesterol total (mg/dl)	206.7±44.4	204.9±51.0	205.7±38.6	212.2±38.5	ns
c-LDL (mg/dl)	140.7±38.9	139.6±45.4	140.3±33.1	141.4±33.9	ns
c-HDL (mg/dl)	43.4±10.9	40.6±10.5	37.7±9.3	37.9±9.6	<0.001
c-LDL/c-HDL	3.34±1.00	3.83±2.66	3.94±1.42	3.93±1.21	<0.001
Lipoproteína(a) (mg/dl)	19.6±28.3	16.0±21.3	19.1±28.5	13.6±29.7	<0.05
Glucosa (mg/dl)	89.0±10.0	97.1±24.2	101.6±33.9	99.0±22.0	<0.001

Los valores se expresan como Media ± D.E. PAS=presión arterial sistólica; PAD=presión arterial diastólica; c-LDL=colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; c-HDL=colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; IMC=Índice de masa corporal; c-LDL/c-HDL=Índice aterogénico.

Para conocer la fuerza de asociación de la hiperinsulinemia de ayuno con los factores de riesgo coronario, se realizó un análisis bivariado tanto crudo como ajustado por el índice de masa corporal, comparando los cuartiles extremos (cuartil 1 vs. cuartil 4). En los hombres (Tabla 8), la razón de momios (RM) cruda fue significativa para la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia y la hipoalfalipoproteinemia. Después de controlar por el índice de masa corporal, la asociación

permaneció significativa únicamente para la hipertensión arterial y se hizo aparente la relación significativa entre la hiperinsulinemia y las concentraciones elevadas de Lp(a), indicando que la prevalencia de exceso de Lp(a) en los sujetos hiperinsulinémicos (cuartil 4) es cuatro veces menor que en los individuos con los valores más bajos de insulina (cuartil 1). En las mujeres (Tabla 9) la hiperinsulinemia se asoció significativamente sólo con la relación cintura/cadera elevada, y esta asociación se perdió al controlar por el índice de masa corporal. Al igual que en los hombres, la asociación inversa entre hiperinsulinemia y Lp(a) elevada (mayor de 30 mg/dl), se magnificó y alcanzó significancia estadística al ajustar por el índice de masa corporal.

TABLA 7. Características antropométricas, tensión arterial, lípidos y glucosa en mujeres, según cuartil de insulina.

	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p
Intervalo	< 6.7	6.701-9.80	9.801-13.5	> 13.5	
n	78	75	76	75	
Edad (años)	40.5±12.0	43.0±13.8	40.7±11.9	41.8±12.3	ns
IMC (Kg/m ²)	24.8±3.44	26.1±4.1	27.0±4.1	28.0±4.9	<0.001
Cintura/Cadera	0.851±0.07	0.8800.07	0.857±0.07	0.877±0.07	ns
PAS (mmHg)	115.0±16.2	118.1±19.9	117.5±20.0	120.2±15.7	ns
PAD (mmHg)	71.4±10.2	75.1±12.7	74.6±13.4	76.0±10.8	ns
Triglicéridos (mg/dl)	126.7±69.7	130.2±59.6	155.9±69.4	164.4±87.0	<0.001
Colesterol total (mg/dl)	205.0±36.5	201.8±34.5	207.8±32.8	203.8±36.1	ns
c-LDL (mg/dl)	134.0±31.4	132.9±30.4	136.9±29.8	132.8±30.0	ns
c-HDL (mg/dl)	50.7±12.8	48.0±12.2	46.0±12.9	44.7±10.5	<0.05
c-LDL/c-HDL	2.86±1.15	2.94±1.00	3.19±1.03	3.10±0.91	ns
Lipoproteína(a) (mg/dl)	28.4±41.1	13.0±23.4	16.7±23.4	19.9±39.3	<0.05
Glucosa (mg/dl)	90.3±20.3	96.3±30.3	99.4±32.8	108.9±48.9	<0.001

Los valores se expresan como Media ± D.E. PAS=presión arterial sistólica; PAD=presión arterial diastólica, c-LDL=colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; c-HDL=colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; IMC=Índice de masa corporal, c-LDL/c-HDL=Índice aterogénico.

TABLA 8. Asociación de la hiperinsulinemia de ayuno con los factores de riesgo ajustada por índice de masa corporal en hombres.

Variable	Insulina de ayuno ($\mu\text{U}/\text{ml}$)		Razón de momios cruda		Razón de momios ajustada	
	> 12.7	< 5.7	RM	IC (95%)	RM	IC (95%)
Hipertensión	Si	23	4.08	1.54-11.24	3.81	1.18-12.38
	No	74				
DMNID	Si	5	0.96	0.24-3.80	1.13	0.22-5.88
	No	76				
C/C > 0.90	Si	75	2.17	0.92-5.23	0.56	0.20-1.60
	No	11				
Triglicéridos ≥ 200 mg/dl	Si	45	3.89	1.93-7.91	2.30	1.00-5.30
	No	52				
c-LDL ≥ 160 mg/dl	Si	26	0.93	0.47-1.83	1.04	0.49-2.19
	No	71				
c-HDL ≤ 35 mg/dl	Si	40	2.95	1.47-5.96	1.75	0.78-3.94
	No	57				
Lipoproteína(a) ≥ 30 mg/dl	Si	9	0.46	0.18-1.17	0.26	0.08-0.85
	No	88				

DMNID=Diabetes mellitus no insulino-dependiente; C/C= Cintura/cadera; c-LDL=colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; c-HDL= Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; RM= Razón de momios; IC= Intervalo de confianza.

TABLA 9. Asociación de la hiperinsulinemia de ayuno con los factores de riesgo ajustada por índice de masa corporal en mujeres.

Variable	Insulina de ayuno ($\mu\text{U}/\text{ml}$)		Razón de momios cruda		Razón de momios ajustada	
	> 13.5	< 6.7	RM	IC (95%)	RM	IC (95%)
Hipertensión	Si	18	1.92	0.78-4.82	1.26	0.50-3.19
	No	57				
DMNID	Si	11	2.24	0.70-7.40	2.49	0.74-8.38
	No	58				
C/C > 0.80	Si	65	2.81	1.10-7.34	1.44	0.54-3.84
	No	9				
Triglicéridos ≥ 200 mg/dl	Si	18	2.15	0.85-5.52	1.71	0.68-4.32
	No	57				
c-LDL ≥ 160 mg/dl	Si	17	0.98	0.43-2.24	0.98	0.42-2.26
	No	58				
c-HDL ≤ 45 mg/dl	Si	15	2.54	0.89-7.48	1.60	0.58-4.41
	No	60				
Lipoproteína(a) ≥ 30 mg/dl	Si	11	0.47	0.19-1.13	0.40	0.16-1.00
	No	64				

DMNID=Diabetes mellitus no insulino-dependiente; C/C= Cintura/cadera; c-LDL=colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; c-HDL= Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; RM= Razón de momios; IC= Intervalo de confianza.

La asociación de las concentraciones de insulina con los niveles de las otras variables se investigó también mediante un análisis de correlación. Se utilizó la prueba de Spearman debido a que los valores de insulina en plasma no tienen una distribución normal. Los resultados de este

análisis (Tabla 10) mostraron, en hombres y mujeres, una relación directa y también significativa de la insulina con el índice de masa corporal, la relación cintura/cadera, la tensión arterial sistólica y la diastólica, los triglicéridos, el índice aterogénico y la glucosa. La relación de la insulinemia fue inversa y significativa con las concentraciones de c-HDL y lipoproteína(a). Los niveles de insulina plasmática no se asociaron con la edad, colesterol total ni con el c-LDL.

TABLA 10. Correlación de Spearman entre las concentraciones plasmáticas de insulina y otras variables según sexo.

Variable	Hombres		Mujeres	
	r	p	r	p
Edad	0.0551	ns	0.0359	ns
Índice de masa corporal	0.4943	<0.001	0.3063	<0.001
Cintura/cadera	0.2746	<0.001	0.1540	<0.01
Presión arterial sistólica	0.1684	<0.001	0.1432	<0.05
Presión arterial diastólica	0.1617	<0.005	0.1768	<0.005
Triglicéridos	0.2815	<0.001	0.2506	<0.001
Colesterol total	0.0551	ns	0.0120	ns
Colesterol de LDL	0.0129	ns	-0.0025	ns
Colesterol de HDL	-0.2603	<0.001	-0.1723	<0.005
c-LDL/c-HDL	0.2237	<0.001	0.1337	<0.05
Glucosa	0.22623	<0.001	0.3190	<0.001
Lipoproteína(a)	-0.1265	<0.05	-0.1184	<0.05

LDL=Lipoproteínas de baja densidad; HDL=Lipoproteínas de alta densidad; c-LDL/c-HDL=índice aterogénico.

Para examinar la independencia de las asociaciones entre insulina y los factores de riesgo, se empleó el análisis de regresión múltiple. En el modelo, como variables independientes se utilizaron la insulina, la glucosa, el índice de masa corporal y la relación cintura/cadera (todas ellas muy interrelacionadas entre sí), y como variables dependientes las cifras de tensión arterial, los lípidos y las lipoproteínas. En la Tabla 11 se muestra que la insulina se asoció en forma directa e independiente, solo con los niveles de triglicéridos en ambos sexos, y de manera inversa e

independiente con los de c-HDL y Lp(a) solo en hombres. En ambos géneros, no se encontró independencia en la relación con la tensión arterial sistólica y diastólica y c-LDL y, en las mujeres tampoco con c-HDL y Lp(a), lo que indica que la asociación entre la insulina y estas variables es dependiente de otros factores como la obesidad, la adiposidad central y la glucemia.

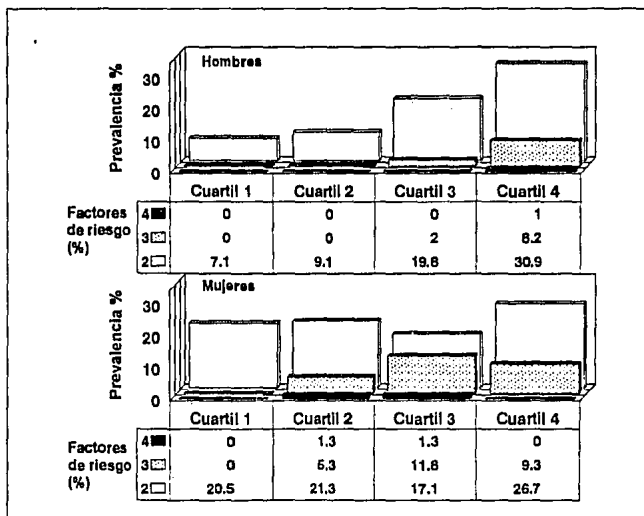
Tabla 11. Análisis de regresión múltiple para la insulina y variables relacionadas con tensión arterial y lípidos, según sexo.

Variables dependientes	Variables independientes	Hombres		Mujeres	
		β	p	β	p
Presión arterial sistólica	Insulina de ayuno	0.09	0.5237	-0.12	0.4816
	Glucemia de ayuno	0.05	0.2300	0.06	0.0582
	Índice de masa corporal	1.14	0.0007	1.01	0.0004
	Cintura/cadera	6.61	0.6861	49.99	0.0020
Presión arterial diastólica	Insulina de ayuno	0.10	0.2812	-0.08	0.4676
	Glucemia de ayuno	0.01	0.8273	0.03	0.1398
	Índice de masa corporal	0.73	0.0010	0.68	0.0000
	Cintura/cadera	13.68	0.2039	24.65	0.0161
Triglicéridos	Insulina de ayuno	2.12	0.0057	1.75	0.0093
	Glucemia de ayuno	1.04	0.0000	0.37	0.0031
	Índice de masa corporal	4.03	0.0272	0.85	0.4324
	Cintura/cadera	213.02	0.0174	306.93	0.0000
Colesterol de LDL	Insulina de ayuno	-0.32	0.3170	0.12	0.6930
	Glucemia de ayuno	0.17	0.0661	0.04	0.4257
	Índice de masa corporal	1.34	0.0822	0.35	0.2553
	Cintura/cadera	-14.90	0.6929	21.87	0.4400
Colesterol de HDL	Insulina de ayuno	-0.18	0.0468	-0.11	0.3691
	Glucemia de ayuno	-0.04	0.1060	-0.04	0.1048
	Índice de masa corporal	0.61	0.0043	-0.34	0.0887
	Cintura/cadera	2.04	0.8439	-16.49	0.1489
Lipoproteína(a)	Insulina de ayuno	-0.55	0.0110	-0.52	0.0786
	Glucemia de ayuno	0.02	0.6890	0.06	0.2748
	Índice de masa corporal	0.31	0.5421	0.28	0.5609
	Cintura/cadera	15.00	0.5520	-30.87	0.2679

LDL=Lipoproteínas de baja densidad; HDL= Lipoproteínas de alta densidad.

La Gráfica 2 muestra los porcentajes de hombres y mujeres con la asociación de dos o más factores de riesgo como la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes y las dislipidemias (triglicéridos elevados o valores bajos de c-HDL), de acuerdo al cuartil de insulina. En los individuos del sexo masculino, la asociación de dos alteraciones mostró clara tendencia a porcentajes crecientes con mayores concentraciones de insulina; la presencia de tres factores se observó en los cuartiles 3 y 4, y el conjunto de las cuatro anomalías, estuvo presente únicamente en los sujetos más hiperinsulinémicos (cuartil 4). En las mujeres, por el contrario, no se observaron tendencias bien definidas como en los hombres, sin embargo la coexistencia de dos factores de riesgo fue más frecuente en el cuartil 4.

Gráfica 2. Asociación de dos o más factores de riesgo de acuerdo al cuartil de insulina.



DISCUSION:

En el presente estudio, se investigó la relación de la concentración de insulina de ayuno (como indicador de resistencia a la insulina) con los valores de presión arterial, glucosa, lípidos, lipoproteínas y con las prevalencias de hipertensión arterial, diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), obesidad, patrón de distribución central de grasa y dislipidemias, en una muestra de la población del Distrito Federal seleccionada en forma aleatoria. Las asociaciones de la insulina de ayuno con el índice de masa corporal, la presión arterial, los triglicéridos, el c-HDL y la glucosa, en el análisis bivariado, confirman los hallazgos de estudios previos.^(42,39)

Nuestro trabajo agrega la observación de que las concentraciones de lipoproteína(a) (Lp(a)) y la prevalencia de Lp(a) elevada ($Lp(a) \geq 30mg/dl$), se relacionan inversamente con la insulinemia de ayuno.

El análisis de regresión múltiple mostró que las cifras de presión arterial no se asociaron en forma independiente con la insulina; la única variable asociada independientemente a la tensión arterial en hombres y mujeres fue el IMC. En la mujeres, la relación C/C también tuvo asociación independiente con la presión arterial. Estos resultados son consistentes con trabajos que han informado el importante efecto de las dimensiones del pliegue cutáneo subescapular con la presión arterial en hombres y mujeres de raza caucásica y en mujeres de raza negra,⁽⁶⁰⁾ y la independiente asociación de la relación cintura/cadera aumentada con la hipertensión arterial, investigada por interrogatorio en mujeres obesas.⁽⁶¹⁾ Al analizar la asociación entre hiperinsulinemia e hipertensión arterial controlando por índice de masa corporal, las prevalencias de la tensión elevada fueron significativamente más altas en los hombres hiperinsulinémicos (Tabla 8), pero no en las mujeres.

La resistencia a la insulina se ha demostrado en pacientes con hipertensión arterial esencial, y se ha postulado que la hiperinsulinemia compensadora resultante puede contribuir a la patogenia de la elevación tensional. La insulina puede elevar la tensión arterial estimulando el sistema nervioso simpático, aumentando la reabsorción renal de sodio, modulando el transporte

de cationes o induciendo hipertrofia del músculo liso vascular. La hiperinsulinemia se ha observado en pacientes hipertensos^(62,63) y, en algunos estudios, se ha documentado una fuerte relación positiva entre la concentración de insulina y la tensión arterial,⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾ mientras que en otros, la asociación ha sido débil o no se ha encontrado.⁽⁶⁸⁻⁷³⁾ Estas inconsistencias se deben, en parte, a factores raciales. Saad y colaboradores⁽⁷⁴⁾ encontraron relación entre la resistencia a la insulina y la tensión arterial en caucásicos pero no en individuos de raza negra o en indios Pima. En México-americanos se observó una relación débil de la insulina con la tensión arterial en hombres pero no en mujeres.⁽⁷³⁾ Más aún, estas diferencias en la relación insulina-tensión arterial también se han encontrado en diferentes estudios realizados en sujetos caucásicos.^(64,72) No existe una explicación satisfactoria para las diferencias intra e interraciales en la relación entre insulina y presión arterial. Es posible que la sensibilidad a los supuestos efectos hipertensogénos de la insulina, varíe entre grupos étnicos y también de un individuo a otro.

Al igual que en otros estudios,⁽⁴²⁾ encontramos relación independiente y directa de la insulina con los triglicéridos en ambos sexos, e inversa con c-HDL, únicamente en los hombres. El colesterol total y el colesterol de LDL no se relacionaron con las concentraciones de insulina, cuando se compararon los individuos del cuartil más bajo con los del cuartil más alto de insulina (Tablas 6 y 7). El c-LDL tampoco tuvo relación con la insulina al controlar otras variables mediante técnicas estadísticas de regresión múltiple (Tabla 11). Se ha sugerido que la resistencia a la insulina y la consecuente hiperinsulinemia, pueden dar lugar a la hipertrigliceridemia, por un lado, incrementando la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) mediante estimulación directa⁽⁷⁵⁾ o por aumento del flujo de ácidos grasos hacia el hígado⁽⁷⁶⁾ y, por otro, a través de la menor depuración de las VLDL del plasma ocasionada por deficiente actividad de la lipasa lipoproteica.⁽⁷⁷⁾

Considerando que el catabolismo de las partículas de VLDL por acción de la lipasa lipoproteica se encuentra íntimamente ligado al metabolismo de las partículas de HDL, llama la atención que en el análisis multivariado, la hiperinsulinemia en hombres y mujeres, esté fuerte e independientemente asociada a los triglicéridos y tenga solo una asociación débil, y únicamente en

los hombres, con los niveles de HDL. Otros autores han informado resultados similares.⁽⁷³⁾ Este hallazgo puede deberse, como se ha sugerido,⁽⁷⁴⁾ a que algunos mecanismos reguladores del metabolismo de HDL, pueden no estar estrechamente relacionados con el metabolismo de VLDL y ser, por tanto, independientes de la acción insulínica.

La lipoproteína(a) (Lp(a)) es un complejo macromolecular formado por una lipoproteína de baja densidad (LDL) y una glucoproteína de alto peso molecular denominada apolipoproteína(a) (apo(a)).⁽⁷⁵⁾ Se desconoce el metabolismo de esta lipoproteína y su función tampoco se ha establecido. Existen evidencias sugestivas de que la Lp(a) elevada es un factor de riesgo independiente para la cardiopatía aterosclerosa (CAE).⁽⁷⁶⁻⁸⁰⁾ Las variables demográficas, conductuales y metabólicas, que frecuentemente modifican los niveles plasmáticos de otras lipoproteínas no producen cambio en la Lp(a), lo que sugiere que los niveles en plasma de esta lipoproteína están determinados principalmente por factores genéticos.⁽⁸¹⁾ En este trabajo se describe por primera vez la existencia, en hombres y mujeres, de una relación inversa estadísticamente significativa entre la concentración de insulina de ayuno y los niveles de Lp(a) (Tabla 10). En las participantes del sexo femenino la independencia de la asociación fue marginal, pero en los hombres, la asociación fue independiente de la glucemia de ayuno, del IMC y de la relación cintura/cadera. Más aún, después de controlar por índice de masa corporal, los hombres (Tabla 8) y las mujeres (Tabla 9) hiperinsulinémicos, tuvieron prevalencias de concentraciones de Lp(a) \geq 30mg/dl (valores considerados como indicativos de mayor riesgo de enfermedad coronaria), significativamente menores que los individuos con valores más bajos de insulina. En un estudio reciente, Haffner y colaboradores⁽⁸²⁾ informaron que los niveles de Lp(a) y las prevalencias de Lp(a) elevada, fueron significativamente menores en México-americanos que en los blancos no hispanos. Aunque los México-americanos tuvieron concentraciones de insulina plasmática también significativamente más altas, los autores no encontraron relación entre la insulinemia y los niveles de Lp(a). Se ha observado que la hipertrigliceridemia se acompaña de valores bajos de Lp(a).⁽⁸³⁾ Sin embargo, el incremento de triglicéridos asociado a la hiperinsulinemia, no parece ser la causa de la menor concentración de Lp(a) en los sujetos con

insulina elevada, dado que la significancia de la relación negativa entre insulina y Lp(a), persistió después de controlar estadísticamente por los valores de triglicéridos.

Independientemente de que el mecanismo responsable de la asociación de la insulina con valores bajos de Lp(a) esté dado por factores genéticos, sociales, nutricionales o culturales, el hallazgo puede tener implicaciones importantes. Si la Lp(a) es realmente un factor de riesgo coronario, sus niveles bajos en los sujetos hiperinsulinémicos podrían explicar en parte, el porqué los mexicanos, a pesar del desfavorable perfil de riesgo coronario demostrado en este estudio, tienen menores tasas de mortalidad coronaria en relación a otras poblaciones.

Los individuos con elevación de los niveles de insulina en plasma tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus no insulino dependiente en comparación con sujetos que presentan concentraciones bajas de insulina.^(84,85) Al compararlos con testigos apropiados con tolerancia normal a la glucosa, la mayoría de los pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo II presentan resistencia a la insulina.⁽⁸⁶⁾ Aunque los resultados de estudios prospectivos longitudinales, apoyan la participación de la hiperinsulinemia en el subsecuente desarrollo de la diabetes, la deficiente secreción de insulina también contribuye a la aparición de la misma. En pacientes con intolerancia a la glucosa, se ha observado que tanto la elevación de la insulina de ayuno, como la disminución de las concentraciones de insulina a las dos horas después de una comida, predicen la conversión a dicho padecimiento.⁽⁸⁵⁾ En los individuos estudiados en esta encuesta, la glucemia y la insulina de ayuno se relacionaron significativamente en ambos sexos. La prevalencia de diabetes fue más alta en las mujeres que en los hombres (Tabla 5, $p < 0.05$) y, aunque la diferencia no alcanzó significancia estadística, la enfermedad se observó más frecuentemente en las mujeres hiperinsulinémicas que en aquellas del cuartil 1 (Tabla 9).

Una limitación de este estudio es que se utilizaron las concentraciones de insulina de ayuno como un indicador de la resistencia insulínica. No está claro si es la resistencia a la insulina por sí misma, o la hiperinsulinemia compensadora, la que está más estrechamente relacionada a las anomalías metabólicas. Sin embargo, en los estudios^(87,88) en que ambas fueron medidas, las anomalías lipoproteicas se encontraron más relacionadas con la primera. En sujetos no

diabéticos, la insulina de ayuno tiene una correlación moderada ($r = 0.6$) con la resistencia a la insulina, medida con el método de pinza euglicémica, considerado como el estándar de oro. Por otro lado, nuestros resultados son conservadores en el sentido de que la asociación real entre resistencia a la insulina y las alteraciones metabólicas, podría ser aún más fuerte si la resistencia a la insulina se hubiera medido con mayor precisión, en lugar de haber sido estimada en forma imperfecta por una sola insulinemia de ayuno.

Otra limitación del presente trabajo es que el método empleado para la determinación de la insulina, mide también, en algún grado, a la proinsulina. Debido a que la proinsulina se secreta en bajas concentraciones en relación a la insulina, es muy probable que los participantes en este estudio tengan realmente hiperinsulinemia más que hiperproinsulinemia.

Las anomalías de las variables antropométricas y metabólicas encontradas por esta encuesta en los habitantes de la Ciudad de México, confieren a esta población un alto riesgo para la enfermedad cardiovascular. Las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular se han incrementado en las tres últimas décadas, pero todavía son significativamente más bajas que en los países desarrollados. Datos similares se han obtenido cuando se comparan México-americanos con blancos no hispanicos.^(89,90) La existencia de tasas relativamente bajas de infarto del miocardio en nuestra población, a pesar de la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, probablemente tengan su explicación en el hecho de que los cambios en el estilo de vida -dieta, inactividad física, tabaquismo y otros-, requieren de un tiempo prolongado para ejercer sus efectos en el desarrollo y progresión de enfermedades como la aterosclerosis. Parece posible anticipar, entonces, que de no haber cambios favorables de las alteraciones identificadas por este estudio, su impacto se hará evidente en las próximas décadas.⁽⁹¹⁾

Estos resultados proporcionan los elementos para fundamentar algunas estrategias de medicina preventiva, dirigidas a mejorar el perfil de riesgo coronario y evitar así los incrementos en la morbimortalidad por enfermedad aterosclerosa del corazón en nuestra población.

BIBLIOGRAFIA

1. Guyton AC, Tratado de Fisiología Médica, 8ªed. Ed. Interamericana, México D.F., pp. 893-906, 1992.
2. Felig P: "The endocrine pancreas: Diabetes mellitus". En *Endocrinology and Metabolism*. Editado por Philip Felig *et al*, pp. 773-788. USA: Mc Graw-Hill Book Company, 1981.
3. Minkowski O: Historical development of the theory of pancreatic diabetes. (Introduction and translation by R. Levine). *Diabetes* 38:1-6, 1989.
4. Bliss M: The History of Insulin. *Diabetes Care* 16(Suppl.3):4-7, 1993.
5. Bowman WC, Rand MJ, Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas, 2ª ed., Ed. Interamericana, México D.F., pp. 19.38-19.53, 1984.
6. Ganong WF, Fisiología Médica, 13ªed. Ed. El Manual Moderno, México D. F., pp. 304 - 325, 1992.
7. Bonner-Weir S, Orci L: New perspectives on the microvasculature of the islets of Langerhans in the rat. *Diabetes* 31:883-889, 1982.
8. Kahn CR y Shechter Y: "Insulina, agentes hipoglucemiantes orales y farmacología del páncreas endócrino". En *Goodman y Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 8ª ed. Editado por Goodman y Gilman *etal*, 1415-1444. México D. F.: Editorial Mexicana Panamericana, 1991.
9. Hodgkin DC: The structure of insulin. *Diabetes* 21:1131-1150, 1972.
10. Robbins DC, Tager HS, Rubenstein AH: Biologic and clinical importance of proinsulin. *N Engl J Med* 310(18):1165-1175, 1984.
11. Orci L: The insulin cell: its cellular environment and how it processes (pro)insulin. *Diabetes Metab Rev* 2:71-106, 1986.
12. Scultz RM, Liebman MN: "Proteins I compositions and structure. En *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. Editado por Thomas M. Devlin, 46-49. U.S.A.:Editorial Wiley-Liss, 1992.
13. Styer L, Bioquímica, 3ªed. Ed. Reveté, Barcelona, España, pp. 642-650 y 1000-1004, 1988.
14. Gerich JE: "Hormonal control of homeostasis". En *Diabetes Mellitus*, 9ª ed. Editado por John A. Galloway *et al*, pp. 46-63. Indianapolis, Indiana: Lilly Research Laboratories, 1988.
15. Pfeifer MA, Halter JB, Poter D: Symposium on Diabetes Mellitus (Part III): Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med* 70:579-588, 1981.
16. Porte D Jr, Halter JB: The endocrine pancreas and diabetes mellitus. En *Textbook of Endocrinology*, 6ªed. Editado por RH Williams, pp. 716-843. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1981.

17. Gold G, Gishizky ML, Grodsky GM: Evidence that glucose "mark" β cells resulting in preferential release of newly synthesized insulin. *Science* 218:56-58, 1982.
18. Rosen OM: Structure and function of insulin receptors. *Diabetes* 38:1508-1511, 1989.
19. Seino S, Seino M, Nishi S, Bell GI: Structure of the human insulin receptor gene and characterization of its promoter. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 86:114-118, 1989.
20. Bar R: Factors that control insulin action at the receptor. *Am J Med* 74 (Suppl.1A):18-29, 1983.
21. Kasuga M, Fujita-Yamaguchi Y, Blithe DL, Kahn CR: Tyrosine-specific protein kinase activity is associated with the purified insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 80:2137-2141, 1983.
22. Litwack G. "Biochemistry of Hormones I: Peptide Hormones". En *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. Editado por Thomas M. Devlin, 890. U.S.A.:Editorial Wiley-Liss, 1982.
23. Gavin JR III, Roth J, Neville DM Jr, de Meyts P, Buell DN: Insulin-dependent regulation of insulin receptor concentrations: a direct demonstration in cell culture. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 71:84-88, 1974.
24. Himsworth H: Diabetes mellitus: a differentiation into insulin sensitive and insulin insensitive types. *Lancet* 1:127-130, 1936.
25. Martin BC, et al: Familial clustering of insulin sensitivity. *Diabetes* 41:850, 1992.
26. Yoshimasa Y, Seino S, Whittaker J, et al: Insulin-resistant diabetes due to a point mutation that prevents insulin proreceptor processing. *Science* 240:784-787, 1988.
27. Flier JS, Kahn CR, Roth J, Bar RS: Antibodies that impair insulin receptor binding in an unusual diabetic syndrome with severe insulin resistance. *Science* 190:63-65, 1975.
28. Shimada F, Taira M, Suzuki Y, et al: Insulin-resistant diabetes associated with partial deletion of insulin-receptor gene. *Lancet* 335:1179-1181, 1990.
29. Kahn BB: Facilitative glucose transporters: regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. *J Clin Invest* 89:1367-1374, 1992.
30. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237:E214-E223, 1979.
31. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE: Mechanisms of insulin resistance in man. Assessment using the insulin dose-response curve in conjunction with insulin-receptor binding. *Am J Med* 70:169-176, 1981.
32. Bergman RN: Toward physiological understanding of glucose intolerance. Minimal model approach. *Diabetes* 38:1512-1527, 1989.

33. Matthews DR, Hosker JP, Rodenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostatic model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985.
34. Fontbonne AM, Eschwège EM: Insulin and cardiovascular disease. Paris prospective study. *Diabetes Care* 14(6):461-469, 1991.
35. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP: Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes Care* 41:715-722, 1992.
36. Zorrilla HE, Lípidos Séricos en la Clínica. Ed. Interamericana Mc Graw-Hill, México, pp 283, 1989.
37. Bristol-Myers Squibb Company: "Atherosclerosis: Atherosclerosis y formación de la placa". *En Estudios Clínicos sobre Colesterol*. Monografía de Pravacol, pp.5, 1992.
38. Fontbonne A, Eschwège E, Cambien F, *et al*: Hypertriglyceridemia as a risk factor for coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetologia* 32:300-304, 1989.
39. Rönnemaa T, Laakso M, Pyörälä K, Kallio V, Puukka P: High fasting plasma insulin is an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb* 11:80-90, 1991.
40. Raven GM: Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988.
41. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin Resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14(3):173-194, 1991.
42. Zavaroni I, *et al*: Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 320:702-706, 1989.
43. Stout RW: Insulin and atheroma: 20-yr perspective. *Diabetes Care* 13:631-654, 1990.
44. Yalow RS, Bearson SA: Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature*; 184: 1648-1649, 1954.
45. Yalow RS, Bearson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J. Clin Invest*; 39: 1157-1175, 1960.
46. Roitt I, Brostoff J, Male D, Immunology, 2ªed., JB Lippincott Company, Philadelphia, Grower Medical Publishing, pp. 25.5-25.6, 1989.
47. Howanitz JH, Howanitz PJ. "Inmunoensayo y técnicas afines. Marcadores tumorales". *En Todd-Sanford-Davidson. Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio*. 8ª ed. Editado por John Bernard Henry, pp. 351-369. México: Editorial Salvat, 1991.
48. Pikler GM: El radioinmunoensayo. *Rev Invest Clin* 25(1):51-66, 1973.

49. Yalow RS: Radioimmunoassay: A probe for the fine structure of biologic system. *Science*; 200:1236, 1978.
50. Yalow RS: "Radioimmunoassay of hormones". En *Williams. Textbook of Endocrinology* 8ª ed. Editado por J. D. Wilson y D. W. Foster, pp. 1635-1645, USA: W. B. Saunders Company, 1992.
51. Kaplan NM: The Deadly Quarter: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 149:1514-1520, 1989.
52. Ferrannini E, Haffner SM, Stern MP: Hipertensión Esencial: Un estado de resistencia a la insulina. *J Cardiovasc Pharmacol* 15(Suppl.15):S1-S9, 1990.
53. Reaven GM: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in the etiology and clinical course of hypertension. *Am J Med* 90(Suppl.2A):2A7S-2A12S, 1991.
54. Kish L: Muestreo de encuestas. Ed. Trillas, 3ª reimpresión, México D.F., 1982.
55. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, Estados Unidos Mexicanos. Censo General de Población y Vivienda, 1990. Área Metropolitana de la Ciudad de México (AMCM). Síntesis de Resultados INEGI:pp.9-10.
56. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, Estados Unidos Mexicanos. Empadronamiento de los Censos Económicos 1986. Cuadernos de información para la planeación, INEGI 1987.
57. De Long DA, De Long ER, Weed PD: A comparison of methods for the estimation of plasma low and very low density lipoprotein cholesterol. *JAMA* 256: 2372-2377, 1986.
58. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 269:3015-3023, 1993.
59. Modan M, Halkin H, Almog S, et al: Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest* 75:809-817, 1985.
60. Blair D, Habicht JP, Sims GAH, et al: Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. *Am J Epidemiol* 119:526-540, 1984.
61. Hartz AJ, Rupley DC, and Rimm AA: The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol* 119:71-80, 1984.
62. Welborn TA, Breckenridge A; Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR: Serum-insulin in essential hypertension and peripheral vascular disease. *Lancet* 1:1336-1337, 1966.
63. Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Coscelli C, Ferrannini E: Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1302-1304, 1986.

64. Rose HG, Yalow RS, Schweitzer P, Schwartz E: Insulin a potencial factor influencing blood pressure in amputees. *Hypertension* 9:421, 1987.
65. Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM: Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* 7:702-706, 1985.
66. Marigliano A, Tedde R, Sechi LA, Pala A, Pisanu G, Pacifico A: Insulinemia and blood pressure: relationships in patients with primary and secondary hypertension, and with or without glucose metabolism impairment. *Am J Hypertens* 3:521-526, 1990.
67. Resnick LM, Gupta RK, Gruenspan H, Alderman MH, Laragh JH: Hypertension and peripheral insulin resistance: possible mediating role of intracellular free magnesium. *Am J Hypertens* 3:373-379, 1990.
68. Fournier AM, Gadia MT, Kubrusly DB, Skyler JS, Sosenko JM: Blood pressure, insulin, and glycemia in nondiabetic subjects. *Am J Med* 80:861-864, 1986.
69. Bonora E, Zavaroni I, Alpi O, *et al*: Relationship between blood pressure and plasma insulin in non-obese and obese non-diabetic subjects. *Diabetologia* 307:719-723, 1987.
70. Uusitupa M, Siitonen O, Pyörälä K, *et al*: Relationship of blood pressure and left ventricular mass to serum insulin levels in newly diagnosed non-insulin-dependent (type2) diabetic patients and in non-diabetic subjects. *Diabetes Res* 4:19-25, 1987.
71. Manolio TA, Savage PJ, Burke GL, *et al*: Association of fasting insulin with blood pressure and lipids in young adults: the CARDIA study. *Arteriosclerosis* 10:430-436, 1990.
72. Cambien F, Warnet J-M, Eschwege E, Jacqueson A, Richard JL, Rosselin G: Body mass, blood pressure, glucose and lipids: does plasma insulin explain their relationships? *Arteriosclerosis* 7:197-202, 1987.
73. Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK: Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 37:338-345, 1988.
74. Saad MG, Lillioja S, Nyomba BL, Castillo C, Ferraro R, De Gregorio M, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Howard BV, Bogardus C: Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 324:733-739, 1991.
75. Reaven GM, Hoffman BB: A role for insulin in the aetiology and course of hypertension? *Lancet* 2:435-437, 1987.
76. Shen D-C, Shieh S-M, Fuh MM-T, Wu D-A, Chen Y-DI, Reaven GM: Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 66:580-583, 1988.
77. Ferrari P, Weidmann P: Insulin, insulin sensitivity and hypertension. *J Hypertens* 8:491-500, 1990.
78. Berg K, Dahlen G, Frick MH: Lp(a) lipoprotein and pre-beta lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin Genet* 6:230-235, 1974.

79. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, *et al*: Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 256:2540-2544, 1986.
80. Durrington PN, Ishola M, Hunt L, *et al*: Apolipoproteins(a), A1 and B and parental history in men with early onset ischemic heart disease. *Lancet* 1:1070-1073, 1988.
81. Uttermann G, Menzel HJ, Kraft HJ, *et al*: Lp(a) glucoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 80:458-465, 1987.
82. Haffner SM, Gruber KK, Morales PA, Hazuda HP, Valdez RA, Mitchell BD, Stern MP: Lipoprotein(a) concentrations in Mexican Americans and non-Hispanic whites: The San Antonio heart study. *Am J Epidemiol* 136:1060-1068, 1992.
83. Labeur C, De Bacquer D, De Backer G, *et al*: Plasma lipoprotein(a) values and severity of coronary artery disease in a large population of patients undergoing coronary angiography. *Clin Chem* 38(11):2262-2266, 1992.
84. Sicre RA, Zimmet PZ, King HOM, Coventry JS: Plasma insulin response among Nauruans: prediction of deterioration in glucose tolerance over six years. *Diabetes* 36:179-186, 1987.
85. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH: The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. *N Engl J Med* 319:1500-1506, 1988.
86. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988.
87. Garg A, Helderman JH, Koffler M, Ayuso R, Rosenstock J, Raskin P: Relationship between lipoprotein levels and in vivo insulin action in normal young white men. *Metabolism* 37: 982-987, 1988.
88. Abbot WHG, Lillioja S, Young AA, Zawadzki JK, Yki-Jarvinen H, *et al*: Relationships between plasma lipoprotein concentrations and insulin action in an obese hyperinsulinemic population. *Diabetes* 36:897-904, 1987.
89. Stern MP, Bradshaw BS, Eifler CW, *et al*: Secular decline in death rates due to ischemic heart disease in Mexican Americans and non-Hispanic whites in Texas, 1970-1980. *Circulation* 76:1245-1250, 1987.
90. Mitchell BD, Hazuda HP, Haffner SM, *et al*: Myocardial infarction in Mexican Americans and non-Hispanic whites: The San Antonio heart study. *Circulation* 83:43-51, 1991.
91. Zimmet P, *et al*: The epidemiology and natural history of NIDDM-Lessons for the South Pacific. *Diabetes/Metabolism Reviews* 6:91-124, 1990.

ABREVIATURAS

DMNID	Diabetes mellitus no insulino dependiente o tipo II
RI	Resistencia a la insulina
HTA	Hipertensión arterial
PME	Pinza metabólica euglucémica
ABC	Area bajo la curva
IG	Intolerancia a la glucosa
HTG	Hipertrigliceridemia
c-LDL	Colesterol de las lipoproteína de baja densidad
AE	Aterosclerosis
EVC	Enfermedad vascular cerebral
FR	Factores de riesgo
DM	Diabetes mellitus
c-HDL	Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad
HDL	Lipoproteína de alta densidad (High Density Lipoprotein)
TG	Triglicéridos
RIA	Radioinmunoensayo
Ac	Anticuerpo
Ag	Antígeno
cpm	Cuentas por minuto
ELISA	Iniciales del nombre en inglés de "Enzyme Linked Immunosorbent Assay"
IMC	Índice de masa corporal
Lp(a)	Lipoproteína(a)
PMSF	α -toluensulfonilfluoruro
CT	Colesterol total
ABTS	Marca comercial del ácido 2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolinsulfónico)
OMS	Organización Mundial de la Salud
IAM	Infarto agudo del miocardio
LDL	Lipoproteína de baja densidad (Low Density Lipoprotein)
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
ECV	Enfermedad cardiovascular
CAE	Cardiopatía aterosclerosa

A Dios

Por haberme regalado un hogar fundamentado en el amor, la ternura y comprensión, donde mis alegrías y tristezas han sido compartidas y cada uno de mis pasos seguidos con ilusión, esperanza y mis logros celebrados con entusiasmo. Donde cada derrota fue motivo de unión. Gracias Señor por una vida plena y llena de felicidad, por regalarme más de lo que siempre soñé; el camino que hoy concluyó e inició no tendría sentido si en mi andar el sendero se encontrara vacío, si mis actos no repercutieran en los demás, obligándome a perder el interés y la responsabilidad. Agradezco todas y cada una de las oportunidades que puse a mi alcance, por abrirme los ojos y el corazón, por tu fuerza y por tu amor. Espero no defraudarte.

A mis abuelos Enrique y Roberto

Dos hombres formidables a quienes junto con el Señor debo mi presencia y la culminación de tantos sueños. Por que supieron ser pilares firmes, roles hermosos y robustos, cimiento de bellas familias, padres de mis padres, amigos, guías y cómplices de sus nietos. Con su amor, confianza, esfuerzo y tenacidad inculcaron y sembraron en mis padres el deseo de superación, la caridad, compasión, deseo de ayuda y sacrificio, pero sobre todo el profundo amor que Diana y yo hemos recibido. Por una herencia llena de sabiduría, sustentada en la honestidad, la honradez y el respeto al otro y a uno mismo. Por su tiempo y sacrificio, por su paciencia, amor y preocupación, por las noches de insomnio que brindaron a mis padres y, posteriormente a nuestra familia, del mejor hogar que jamás hubiéramos podido desear. Por los recuerdos que albergan mi mente y mi corazón. Por su compañía y una infancia feliz.

A mis padres

Que además de darme la vida, con su ejemplo de amor y respeto de pareja me enseñaron a valorar y a luchar con amor, tenacidad, coraje y la vista en alto por cada una de mis ilusiones y sueños, me ayudaron a reencontrar el camino con sus consejos y a evaluar cada una de mis acciones, buscando siempre que en el fondo se encontraran sustentadas por la verdad, la justicia, la honradez y el respeto. Por sembrar en mí la ilusión de que cada una de nuestras actitudes y acciones puede ayudar a que el mundo sea menos gris, por buscar ver más allá de la persona y comprender que lo esencial es invisible a los ojos y solo se puede ver con el corazón.

A mami

Porque nunca hubo nada más importante que nosotros, por tu donación plena y desinteresada, por tus caricias, besos, llamadas de atención, consejos y cada uno de los segundos que has regalado a mi vida. Porque siempre hubo comprensión, apoyo para cada uno de mis proyectos. Porque desde el caminar, dibujar, nadar, la historia y cada una de las materias de la vida supiste ayudarme con entrega, amor, ternura, comprensión, paciencia y consejos. Porque más que madre has buscado ser compañera, confidente, amiga. Porque tu cansancio nunca fue mayor que tus deseos de estar a nuestro lado, de acompañarnos y guiarnos.

A papi

Por toda una vida llena de amor; porque nunca importó cuan ocupado estuvieras, los momentos compartidos fueron solo nuestros. Porque no hubo nunca pregunta sin respuesta. Por enseñarme a luchar y enfrentarme a las adversidades, por contagiarme esa inquietud analítica, desenfrenada de buscar la causa, de estudiar el efecto, de creer que todo lo que emprendamos en la vida vale la pena, de soñar con un mundo que puede ser mejor.

A Alex

Por todo tu amor, por tu interés y deseo de compartir cada uno de los momentos importantes de mi vida, por tu comprensión, apoyo y paciencia, por tus opiniones y consejos.

Por mostrarme lo hermoso que es enamorarse de la vida, dejarse cautivar por cada una de las actividades que realizamos. Por enseñarme a buscar y encontrar el lado positivo de cada uno de los acontecimientos de nuestras vidas. Porque jamás ha importado que tan desanimada estoy, siempre encuentras la forma de hacerme sonreír e infundirme ánimo. Por una historia común que ha ido concretando tantos sueños e ilusiones; por que nunca quisiste permanecer al margen, siempre has participado de mis alegrías, trilezas, decepciones, angustias, histerias, logros y derrotas. Por el tiempo invertido frente al monitor enseñándome, con paciencia, a perder el miedo y arriesgarme; por las tardes en que juntos preparamos mis exámenes. Por todo el tiempo compartido entre diversión, estudio, cantos, alegría, ocio. Por todos aquellos momentos difíciles en que parecía no haber salida, y en los cuales a tu lado logré encontrar la calma, recuperar la confianza, levantarme y seguir adelante.

A Diana

Gracias por regalarme parte de tus horas de sueño, por esas madrugadas compartidas frente a la computadora; por tus risas y chistes que en varias ocasiones ayudaron a liberar las tensiones. Por tu paciencia y comprensión a una persona con carácter tan difícil. Por las vacaciones y tiempo de ocio tan divertidos. Por tu alegría, **MUCHAS GRACIAS**.

A mi Abis:

Por tu confianza y amor, por los apapachos y palabras dulces, por tu ternura y consejos. Por tu tiempo e interés en cada una de mis actividades, por tu preocupación en el avance y conquista de mis metas.

A mi Lidia:

Por tus oraciones, tu sacrificio y desvelo. En tus enseñanzas hubo más ejemplo que palabras, por la fe heredada. Por tu amor y cariño.

A mis tíos y primos

Por todos los momentos felices y tristes que hemos compartido y que han aportado hermosas enseñanzas a mi vida.

A mi tía Licha

Porque toda mi vida ha estado siempre impregnada de tu presencia, porque aún en la distancia tu ternura, dulzura, delicadeza y amor siguen siendo parte de mi vida y un ejemplo a seguir. TE AMORO.

A mi tía Rabe

Porque la distancia nunca ha sido tan grande como para que el cariño, amor y admiración que siento por ti disminuyan. A pesar del poco tiempo de convivencia, cada momento compartido es un acontecimiento trascendental en mi vida; porque siempre has seguido con interés mis pasos y has estado a mi lado dándome tu apoyo, comprensión y amor.

A Paly Fuentes

Porque la comunicación siempre ha sido nuestra mejor aliada, nunca hemos construido barreras, y la honestidad y sinceridad han sido invitadas de honor en cada charla. Por compartir vivencias personales, problemas y alegrías en forma plena y sin limitaciones. Por tu ejemplo de superación, búsqueda de la justicia. Por tu apoyo GRACIAS.

A Adriana Fuentes

Porque siempre me has dado un pedacito para ocuparlo dentro de tu vida. Sin importar el tiempo transcurrido entre los encuentros, siempre me recibes con alegría y entusiasmo. Por tu ejemplo como mujer, profesionista, esposa y madre.

A Carmen:

Porque tu compañía hizo toda una aventura en la facultad de química, hiciste que los momentos más difíciles adquirieran tu toque de alegría y optimismo. Por todas esas tardes en que lejos de nuestras casas aprendimos a conocernos durante las prácticas en la hora de la comida, a sobrevivir y fuimos descubriendo nuestras cualidades durante el caminar dentro de la facultad. Por todas las obligaciones y diversiones compartidas. Por tu sinceridad y la hermosa amistad que jamás me negaste. Por todos los obstáculos que juntas logramos superar. Porque sí estar no importa cuanto tiempo pase, siempre podremos establecer contacto y el entusiasmo y alegría estarán presentes como hasta ahora. MUCHAS GRACIAS.

A Cynthia:

Por una hermosa amistad, por todos aquellos momentos que dentro del aula de clase y laboratorios fueron forjando los cimientos de una relación sincera, auténtica, llena de cariño, honestidad, compañerismo, confianza. Por esas horas de estudio y los ratos de descanso donde entre la química y los acontecimientos de la vida diaria forjamos una bella relación.

A Rocío, Lidia, Alejandra, Marbella, Franklin, Jorge, "El primo", Nacho, Martha, Lety, Raúl, Adriana, por todas las horas compartidas en las aulas y laboratorios, por su ayuda y compañía.

A mis profesores:

Juan Bosco Boue, Andrea Gabayst, Pedro Villanueva González, Ramiro Domínguez Danache, Alejandra Esquivel Herrera, Ma. Elena Villaloro, Plinio Lasa, Ignacio Rodríguez Robles, Jesús Valdéz Martínez, Rodolfo Pastelín Palacios, Magdalena Oliva González, Rafael Rion Arreola, Lilia Vierna García, Yolanda Caballero Arrollo, Agustín Palma Cruz, Manuel Aguilar Ramírez, Marina Macías Silva, Raúl Zarza Velasco, Mariel López López, Graciela Nava, Guillermo González Villamar, Saturnino León, Marcelino Gómez Velasco, Abel Gutiérrez Ramos, Maite Astigarrara Savatela, Guillermo Huerta, Helgi Jung, Felipe Andrade, Genoveva Adbata Maluk, Ma. Dolores Lastra, Ma. del Escorrio Alpizar Ramos, Raúl Niels Camacho, Alejandro Bonifaz, Norma González.
Por su tiempo, dedicación, consejos y amistad.

A Rodolfo Pastelín:

Porque más que profesor, ha sido maestro, consejero, amigo. Siempre atento a mis solicitudes, dudas, proporcionando palabras de aliento y acciones que ayudaron a la solución de mis problemas. Por el apoyo incondicional que siempre he recibido.

A Raúl Zarza:

Por su apoyo, interés y ayuda para conquistar un sueño, que hoy es realidad. Gracias por todo el tiempo invertido en escuchar angustias y por su ayuda en la solución de las dificultades.

A Guillermo González Villamar

Con toda mi admiración y respeto, agradezco las experiencias y consejos transmitidos en el salón de clase y aún en los pasillos. Por una relación que más de alumno-maestro fue de amigos.

A Memo

Por toda la confianza depositada en mí, por las enseñanzas, tu tiempo, por las críticas que me ayudaron a mejorar. Porque más que tener un jefe, siempre he tenido en ti a un amigo.

A José

Porque además de maestro has sido compañero, amigo y cómplice. Por tu alegría, risas, chistes; por toda la ayuda y apoyo que de manera tan sincera nunca me han fallado. Por todos los atardeceres que frente a la computadora hemos compartido, en las cuales cada tecla "pulsada" se convirtió en nuevo conocimiento. Por transmitirme y contagiarme el bello sentimiento que se tiene cuando cediendo parte de nuestro tiempo somos capaces de ayudar un poco a los demás.

A Narda

Por todas esas tardes compartidas, por las deliciosas tazas de café, tu compañía, consejos, tu paciencia para escucharme. Por darme la oportunidad que me fue negada en otros lugares, por permitirme enseñarte un poco de mí y conocer mucho de ti.

A mi asesor

Por su tiempo y preocupación en la revisión de este trabajo, por la confianza depositada en mí y la atención prestada a mis dudas e inquietudes. Por soportar y enfrentar el reto de permitirme trabajar en su departamento, dispuesto a afrontar las consecuencias. Por sus enseñanzas y consejos, que han sido la guía de mi inicio en el apasionante mundo de la investigación. Por contagiarme su entusiasmo y dedicación en la búsqueda del conocimiento, siempre con la mente enfocada en la esperanza de que la pequeña luz que en cada trabajo sale a relucir, ayude a que el ser humano pueda tener una mejor expectativa y calidad de vida. Su dedicación, entrega y pasión por la investigación son un digno ejemplo a seguir, y el motor que me impulsó a la culminación de este trabajo, incrementando mi red de conocimiento. MUCHAS GRACIAS.

Agradecemos también, y de manera muy especial, al D.F.B. José Zamora, Dr. Homero Hernández, D.F.B. Braciela Nava por la revisión de este trabajo. A mamá, Abis y Narda por su corrección de ortografía. A mi maestro de compilación José Zamora por su ayuda en la elaboración, corrección y edición de tablas, gráficas y figuras. Y de manera muy especial a Alex por su incansable ayuda en la edición y corrección de este trabajo, así como por el dibujo de eq. mas.