



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

TESIS DE POSGRADO
**MARCADORES DE RESISTENCIA A INSULINA Y SU
ASOCIACION CON LOS COMPONENTES DEL
SINDROME METABOLICO EN FAMILIAS DEL VALLE
DE MEXICO (ESTUDIO PILOTO)**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. LOURDES ALEJANDRA BURDET BUSTILLO

**PROFESORES DEL CURSO DE
ENDOCRINOLOGÍA:**



PROFESOR TITULAR: Dr. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LÓPEZ

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

TESIS DE POSGRADO

**MARCADORES DE RESISTENCIA A INSULINA Y SU
ASOCIACION CON LOS COMPONENTES DEL
SINDROME METABOLICO EN FAMILIAS DEL VALLE
DE MEXICO (ESTUDIO PILOTO)**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. LOURDES ALEJANDRA BUDET BUSTILLO

**ASESOR DE TESIS:
DR. VALENTIN SANCHEZ PEDRAZA**

**PROFESORES DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA:
PROFESOR TITULAR: Dr. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LOPEZ**



MÉXICO, D.F., JULIO DE 2016

**MARCADORES DE RESISTENCIA A INSULINA Y SU ASOCIACION
CON LOS COMPONENTES DEL SINDROME METABOLICO EN
FAMILIAS DEL VALLE DE MEXICO (ESTUDIO PILOTO)**

DRA. LOURDES ALEJANDRA BURDET BUSTILLO

Dr. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LÓPEZ
Profesor Titular del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

Dr. VALENTIN SANCHEZ PEDRAZA
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Endocrinología H.G.M.

**MARCADORES DE RESISTENCIA A INSULINA Y SU ASOCIACION
CON LOS COMPONENTES DEL SINDROME METABOLICO EN
FAMILIAS DEL VALLE DE MEXICO (ESTUDIO PILOTO)**

DR. LOURDES ALEJANDRA BURDET

DIRECTOR DE TESIS

DR. VALENTIN SANCHEZ PEDRAZA
Médico Adscrito al Servicio Endocrinología H.G.M.

1. MARCO TEÓRICO.

1.1 CONCEPTO.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA.

1.3 RESISTENCIA A LA INSULINA Y METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS.

1.4 ACCION DE LA ISNULINA EN EL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS

1.5 RESISTENCIA A LA INSULINA Y OBESIDAD

1.6 RESISTENCIA A LA INSULINA E INFLAMACIÓN.

1.7 MARCADORES DE RESISTENCIA A LA INSULINA

1.7.1 HOMA

1.7.2 QUICKI

1.7.3. INDICE DE MATSUDA

1.8. ANTECEDENTES

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

4. JUSTIFICACIÓN.

5. OJETIVO PRIMARIO.

5.1 OBJETIVOS SECUNDARIOS.

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1 UNIVERSO DE TRABAJO.

6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

6.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

6.4 DISEÑO DEL ESTUDIO.

6.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA.

6.6 VARIABLES.

6.7 ANALISIS ESTADÍSTICO.

7.0 RESULTADOS.

8.0 DISCUSIÓN.

9. CONCLUSIONES.

10. BIBLIOGRAFÍA.

1.0 MARCO TEORICO

1.1 CONCEPTO

El concepto de resistencia a la insulina fue descrito por Himsworth desde hace mas de 60 años; ya desde esa época se consideró su posible participación etiopatogénica en el curso de las enfermedades metabólicas y en la actualidad se considera como un tronco común fisiopatológico de algunas enfermedades como la Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial y la obesidad, además de estar presente en individuos intolerantes a la glucosa o incluso en el 25% de sujetos delgados, aparentemente sanos con tolerancia normal a la glucosa. El binomio resistencia a la insulina/hiperinsulinemia se asocian a un aumento significativo de la morbimortalidad cardiovascular expresada como aterosclerosis, síndromes isquémicos agudos cerebrales, cardíacos o periféricos, así como otras patologías, que por su coexistencia y corresponsabilidad fisiopatológica se le ha denominado síndrome metabólico. (1) Este síndrome ha sido denominado también como síndrome de resistencia a la insulina o el cuarteto de la muerte. (2)

Recientemente, Raven et al. le dieron a la resistencia a la insulina un papel central. En un estudio prospectivo de 208 personas durante 4-11 años, Facchini et al., mostraron que la resistencia a la insulina es un poderoso factor predictor para un amplio rango de enfermedades incluyendo evento cerebrovasculares, Diabetes mellitus 2, enfermedad cardiovascular, hipertensión e incluso cáncer. Los sujetos el tercil superior de resistencia a la insulina mostraron alta prevalencia de estas enfermedades contrario al tercil más bajo. (2)

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Datos sobre la prevalencia del síndrome metabólico entre los hispanos y latinos de Estados Unidos , basándose principalmente en los mexicano-americanos , indican que las tasas de síndrome metabólico en relación con los blancos o los negros aumentaron. Comparaciones de grupos de ancestros en el Estudio Multiétnico de Aterosclerosis mostraron que los mexicano-americanos tenían una mayor prevalencia de síndrome metabólico en comparación con los puertorriqueños y otros grupos de ancestros en los Estados Unidos , lo que sugiere que los hispanos / latinos no representan un grupo homogéneo con respecto a la prevalencia del síndrome metabólico. (3)

En la encuesta de 1993 realizada en México, la prevalencia de síndrome metabólico por los criterios de la OMS y del ATP III fue del 13.6% y 26.6%, respectivamente y, si bien no hay comparación con las poblaciones estudiadas, se observó incremento de esta prevalencia en los últimos 15 años (4), tal como lo muestran diversos estudios realizados como el de una población de pacientes no diabéticos en el Estado de Durango, de 30-64 años, en donde se señala una prevalencia total del síndrome metabólico de 15.4, 22.3, 22.6% acorde a los criterios de la OMS, IDF NCEP-ATPIII (6) y otro estudio previo realizado en la Ciudad de México, en sujetos no diabético de 35 a 64 años, en donde la prevalencia del Síndrome Metabólico fue del 54.4% en hombres y de 61.0% en mujeres, de acuerdo con la IDF. (7)

Actualmente, México se encuentra en un proceso de transición donde la población presenta un aumento inusitado de sobrepeso y obesidad que afecta a todas las edades, a las zonas urbanas y rurales, y a las diferentes regiones del país. De acuerdo con la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (ENSANUT) 2012, reveló una prevalencia

combinada de sobrepeso u obesidad de 73% para las mujeres y 69.4% para los hombres. Los valores más bajos de sobre(peso se presentan en los grupos de edad extremos en la edad adulta; el más joven, de 29 a 29 años y el de mayor edad, 80 años o más. En las mujeres, el valor máximo de sobrepeso se presenta de los 30 a los 39 años, mientras que en hombres se observa de los 60 a 69 años. En el caso de obesidad la prevalencia más alta en mujeres es de los 50 a 59 años y en hombres de los 40 a los 49 años. (7) Así como también de acuerdo a este documento, la población México-Americana presentó la prevalencia más alta (31.9%) de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios diagnósticos del ATP-III. (8,9)

1.3 RESISTENCIA A LA INSULINA Y METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

La insulina, es una hormona peptídica que ejerce una variedad de efectos, la mayoría anabólicos, en diferentes tipos de células, principalmente en hepatocitos, miocitos y adipocitos. Esta hormona estimula el crecimiento celular y su diferenciación; promueve el almacenamiento de sustratos en la grasa, hígado y músculo mediante el estímulo de la lipogénesis y almacenamiento de lípidos, síntesis de glicógeno y proteínas, mientras inhibe la lipólisis, glicogenólisis y el daño de proteínas. De esta manera, la resistencia a la hormona lleva a hiperglucemia e hiperlipidemia, mientras, la falta de insulina resulta en desgaste de proteínas, cetoacidosis y a la muerte. (10)

Aunque la insulina es un intermediario central para todos los procesos metabólicos, su principal acción está relacionada a la homeostasis de la glucosa. Por lo tanto, la resistencia a la insulina es típicamente definida como un descenso en la eliminación de glucosa mediada por insulina en

tejidos sensibles a esta y aumento en la producción hepática de glucosa. (10)

La resistencia periférica a la insulina se refiere a la baja capacidad de utilizar glucosa en los tejidos diana, principalmente músculo esquelético, afectando el transporte de glucosa y la síntesis de glicógeno. En el tejido adiposo, la principal característica de la resistencia a la insulina es incremento en la lipólisis mediante disminución de la actividad lipolítica de esta. De manera adicional, la resistencia hepática a la insulina se refiere al incremento en la producción hepática de glucosa mediante inhibición alterada de la glicogenólisis y estimulación de la gluconeogénesis. (10)

1.4 ACCIÓN DE LA INSULINA EN EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Las vías de señalización molecular por las que la insulina regula el metabolismo de lípidos se pueden dividir en efectos provocados por la fosforilación intracelular post-receptor con la regulación subsiguiente de estados de actividad de las enzimas intracelulares, y los efectos sobre la transcripción. Un buen ejemplo de la primera cadena de acontecimientos es la regulación a la baja de la lipasa sensible a hormonas (HSL) en los adipocitos. (11)

Un ejemplo fisiológico de regulación negativa de la insulina en línea con la disminución de la actividad transcripcional es el gen que codifica la apolipoproteína C - III (APOC - III). La contrarregulación insuficiente del producto del gen puede dar lugar a la sobreproducción de apo C - III . ApoC- III es un conocido inhibidor de la lipoproteína lipasa (LPL) y también interfiere con la eliminación mediada por el receptor de partículas de lipoproteínas ricas en triacilgliceroles (TG) del plasma . Esto es capaz de explicar uno de los mecanismos moleculares implicados en la asociación

de hipertrigliceridemia y la acción insuficiente de la insulina como en los casos de resistencia.(11)

La insulina induce fuertemente la transcripción de SREBP-1c. Un gran número de genes implicados en los pasos de regulación en la síntesis de ácidos grasos son inducidos por la activación de la vía de señalización SREBP -1c. La Sintasa de ácidos grasos (FAS), Acetil CoA carboxilasa (ACC) , Esteroil CoA desaturasa (SCD- 1) y la Aciltransferasa de glicerol - 3 - fosfato (GPAT) tienen elementos regulados por esteroides que promueven de manera coordinada la síntesis de triglicéridos. (11)

La insulina también incrementa la expresión de Hidroximetilglutaril coenzima A reductasa que es importante en el control de la síntesis de colesterol. (11)

A pesar del tradicional enfoque sobre LDL y riesgo de enfermedad cardiovascular, una parte de la conexión entre la alteración en la señalización de insulina, el metabolismo anormal de lípidos y la aterosclerosis, parece estar mediada por aberraciones en triglicéridos /VLDL y niveles de HDL en lugar de LDL. Trastornos en la función del hepatocito y el adipocito juegan un papel central en estas anormalidades. La insulina reduce la habilidad del tejido adiposo para eliminar o almacenar los lípidos circulantes, en parte por la reducción en la actividad de la lipoproteína lipasa. La señalización anormal del adipocito hacia la insulina también resulta en lipólisis inadecuada incluso durante períodos de exceso de nutrientes. El resultado es elevación paradójica en los niveles de triglicéridos así como en ácidos grasos libres. En conjunto con las elevaciones en apolipoproteína B y aumento en la lipogénesis por el hígado, incrementos en el contenido de ApoB y lípidos ricos en triglicéridos son los principales rasgos del paciente con resistencia a la insulina (12)

1.5 RESISTENCIA A LA INSULINA Y OBESIDAD

De forma alternativa, la resistencia a insulina puede producirse por otros factores que de alguna forma son capaces de interferir o modificar alguna de las moléculas implicadas en esta vía. Desde hace tiempo se sabe de la existencia de datos epidemiológicos que asociaban la resistencia a insulina con marcadores de tipo inflamatorio y que elevadas dosis de salicilatos también contribuían a disminuir la glucemia en pacientes diabéticos. No obstante, hasta hace relativamente poco no se ha descrito la relación existente entre citoquinas proinflamatorias y la resistencia a insulina o que la vía de señalización mediada por el inhibidor de la KB quinasa (IKKB)/factor nuclear kB (NF-kB) (IKKB/NF-kB) era uno de las dianas de los salicilatos^{30,31}. En los últimos años, ha quedado demostrado que la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo asociadas a la obesidad pueden causar hipoxia, y la activación de distintas respuestas celulares entre las que se incluyen el estrés oxidativo, el estrés de retículo endoplasmático y la inflamación. Aunque estas respuestas se han estudiado en muchas ocasiones de forma independiente, cada vez son más los datos que las interrelacionan.⁽¹³⁾ En relación a la inflamación se ha descrito que la expansión del tejido adiposo no solo aumenta el grado de infiltración de macrófagos del tejido adiposo, sino que además provoca un cambio en la polarización de los macrófagos que pasarían de ser de tipo M2, con un perfil secretor anti inflamatorio, a tipo M1, con un perfil secretor pro inflamatorio.^(12, 13)

Estos últimos serían los responsables de la expresión de la mayoría de las citoquinas proinflamatorias que se producen en el tejido adiposo y de las moléculas implicadas en el reclutamiento de más macrófagos en el tejido, estableciéndose un ciclo vicioso que amplificaría la activación de las vías inflamatorias. Aunque los mecanismos implicados en el reclutamiento y

cambio de polarización de los macrófagos no están completamente elucidados, sí se sabe que la proteína quimio atrayente 1 (MCP1/CCL2) producida por macrófagos y tejido adiposo juega un papel importante en el proceso. Esta proteína actúa a través de su receptor short for chemokine (C-C motif) receptor 2 (CCR2) y ambas parecen estar incrementados en tejido adiposo de animales obesos. Por otro lado, los mecanismos moleculares que explicarían la acción inhibitoria de las citoquinas proinflamatorias sobre la acción de la insulina parecen situarse interfiriendo la vía de señalización de la insulina en pasos posteriores a la unión de insulina al receptor. Las citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF α) estimulan la fosforilación en serina de IRS1, producen defectos en la actividad tirosina quinasa del IR y disminuyen la actividad de IRS1 y PI3 quinasa, inhibiendo de esta forma la vía de señalización de insulina. Entre las serina/treonina quinasas que se activan por las vías inflamatorias cabría señalar a Jun N-terminal quinasa (JNK), IKKB/NF- κ B y la proteína quinasa C (PKC). Es más, alguna de estas quinasas, como JNK, también se pueden activar en respuesta a otras señales de alarma como el estrés oxidativo o el de retículo endoplasmático. Por otro lado, los ácidos grasos libres también podrían (TLR) contribuir a la inhibición de la señal de insulina activando los Toll like receptors que también activarían las vías de señalización como JNK o IKKB/NF- κ B y éstas a su vez interferirían con la señal de insulina como se ha señalado anteriormente. Los TLRs juegan un papel crucial en el sistema inmune innato detectando la presencia de patógenos. La familia de estos receptores es amplia, conociéndose hasta la fecha al menos 12 miembros de la misma que muestran distintas preferencia de reconocimiento de patógenos. De ellos, uno de los mejor caracterizados es el TLR4 que se expresa en diversos tipos de células pero fundamentalmente en células del sistema inmune innato como macrófagos y células dendríticas. Este receptor reconoce a los lipopolisacáridos (LPS) de la pared celular de las bacterias gramnegativas y activa no sólo las vías como las mediadas por IKKB/NF- κ B

o JNK sino también vías como las MAP quinasas que conducen a la activación de factores de transcripción como proteína activadora 1 (AP-1) que median la expresión de citoquinas proinflamatorias. Otro tipo de receptor implicado en este tipo de mecanismos ha sido el TLR241. Existen datos que demuestran que determinados ácidos grasos especialmente los saturados de cadena media como palmitato o estearato pueden funcionar como agonistas de los TLRs y, por tanto, explicar así el efecto deletéreo de los ácidos grasos respecto a la acción de insulina. Aunque también se ha descrito una mayor expresión de TLRs en músculo de sujetos insulinoresistentes, algunos autores han cuestionado el efecto directo de los ácidos grasos libres achacando sus efectos inhibitorios sobre la señal de insulina a contaminantes como LPS y lipopéptidos presentes en la albúmina utilizada para la realización de los experimentos in vitro. Alternativamente, también se ha propuesto que los ácidos grasos tuviesen un papel indirecto actuando como precursores de las ceramidas y esfingolípidos, cuyas acciones inhibitorias sobre la acción de la insulina también han sido descritas⁴⁶. Así, bien de forma directa o indirecta, el aumento de los ácidos grasos libres, consecuencia de la expansión del tejido adiposo junto con el aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias, serían los responsables del desarrollo de la resistencia a insulina, no sólo en el tejido adiposo sino en otros tejidos periféricos, donde estas moléculas también pueden ejercer su acción inhibitoria sobre la acción de la insulina.

Por otro lado, también cabría señalar el posible papel que tanto ácidos grasos como citoquinas proinflamatorias pudieran tener en el desarrollo de la resistencia central a insulina y a la leptina. Estos efectos podrían tener una mayor trascendencia ya que al ser ambas señales lipostáticas, su alteración podría estar en la base de la génesis de la obesidad. Hoy en día no cabe duda alguna sobre el papel de la leptina y la insulina como señales lipostáticas que hacen blanco en zonas del sistema nervioso central como el hipotálamo, regulando la homeostasis calórica a través de la ingesta y el

gasto energético. Así pues, la alteración o resistencia central a estas señales podría estar en la base de los desencadenantes de la obesidad, que a su vez retro- alimentaría este ciclo vicioso exacerbando las resistencias centrales y periféricas a medida que progresase la obesidad. Es más, el hecho de que estas señales regulen distintos aspectos del metabolismo periférico como la gluconeogénesis hepática y la sensibilidad periférica a la insulina, refuerzan la importancia de estas señales sobre la sensibilidad periférica a insulina y su trascendencia sobre el control de la homeostasis calórica a nivel global. La resistencia central a insulina y leptina se ha descrito en diversos modelos experimentales asociados a situaciones de resistencia global a insulina como son el envejecimiento o la obesidad inducida por dietas ricas en grasa. En este último caso, la resistencia a insulina se produce asociada a un aumento de la inflamación en hipotálamo. El hecho de que la inhibición de la vía IKK β /NF- β B54 o la señalización mediada por receptores TLR en hipotálamo revierta el efecto inhibitorio de los ácidos grasos sobre la resistencia a insulina y leptina abunda en la idea del papel de los ácidos grasos y la inflamación en el mecanismo de resistencia central insulina.(13)

1.6 RESISTENCIA A LA INSULINA E INFLAMACIÓN

La presencia de la diabetes tipo 2 o problemas de tolerancia a la glucosa (IGT) confiere un estado de inflamación crónica de bajo grado, así como un mayor riesgo cardiovascular. Una HbA1c elevada, una medida de la hiperglucemia, se ha relacionado con un aumento de la mortalidad y morbilidad cardiovascular en diversos estudios como el de Stratton et al. 2000, Selvin et al. en 2004 y Gerstein et al. 2005. La hiperglucemia se produce en conjunto con hiperinsulinemia, aunque en sujetos con DM2 dado los bajos niveles de insulina exógena para producir la normoglucemia hubo una reducción en la expresión de TLR en las células mononucleares.

Sin embargo, la hiperinsulinemia se ha asociado con un aumento de la inflamación, por ejemplo en pacientes con DM2. En individuos sanos, clamps hipersulinémicos euglicémicos resultaron en un aumento significativo de IL6 en respuesta cuando se infundió endotoxina. Por otra parte, la insulina se sabe que aumenta la lipogénesis y aumenta la síntesis de triglicéridos, alimentando aún más la inflamación mediada por ácidos grasos libres. Mientras que la hiperglucemia puede inducir estrés oxidativo, los estudios han demostrado que la hiperglucemia aguda puede aumentar adipocinas proinflamatorias tales como los niveles de IL6 y TNF α en no diabéticos, así como sujetos IGT e IL6 en no diabéticos y sujetos con DM2.

(15)

La activación de estos factores pro inflamatorios ha sido investigado in vitro, con condiciones de tipo hiperglucémico que se muestran para activar la vía inmune innata en el tejido adiposo subcutáneo abdominal, así como los adipocitos subcutáneos abdominales aisladas, como se indica por el aumento de la expresión del receptor TLR4, así como NF-kB y la actividad IKKB. Los estudios en los monocitos han demostrado también que las condiciones de glucosa elevada, aumentaron la producción de IL6 y TNF α , el aumento de la expresión de mRNA y proteína de TLR2 y TLR4 y activan la vía de NF-kB. Los estudios han demostrado, además, que un cambio en la dieta, lo que repercute en los niveles de glucosa y, posteriormente, disminuye los niveles de insulina, también reduce la inflamación sistémica.

(14)

1.7 MARCADORES DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Un marcador es una variable medible encontrado en una muestra biológica, o detectado por imágenes de tejidos, lo que puede reflejar la fisiopatología de la enfermedad subyacente, predecir eventos futuros e indicar la

respuesta al tratamiento. Los marcadores sirven como detectores sensibles de la temprana lesión de órganos diana . Actualmente, las herramientas de evaluación de riesgos validados no tienen en cuenta de manera satisfactoria para el aumento de los factores de riesgo asociados con el síndrome metabólico . De ahí la necesidad de identificar marcadores de este síndrome es imprescindible.

La cuantificación de sensibilidad a la insulina / resistencia en modelos humanos y animales es de gran importancia para las investigaciones de ciencias básicas y eventual uso en la práctica clínica. Entre las herramientas para caracterizar IR y medir la acción de la insulina de todo el cuerpo, la técnica de clamp euglicémico hiperinsulinémico es el método directo de estimación de IR. Como esto requiere la infusión de insulina y toma de muestras de sangre repetidas, hay una necesidad de medidas simples, accesibles para la evaluación de la sensibilidad a la insulina. La mayoría de los estudios epidemiológicos a gran escala sólo se correlacionan los niveles de insulina en ayunas con el resultado de que se trate.

La resistencia a la insulina puede evaluarse por diversos medios. La mayoría de los métodos empleados son difíciles de aplicar en la práctica clínica. Dado que la hiperinsulinemia compensatoria está altamente correlacionada con resistencia a la insulina, se ha observado que puede ofrecer una mejor manera de identificar a los pacientes resistentes a la insulina como lo hacen las mediciones de intolerancia a la glucosa. Por otro lado, los métodos analíticos para mediciones de insulina no están estandarizados, por lo que es difícil comparar los valores absolutos de las concentraciones de insulina en plasma de un laboratorio a otro .

Ha habido una necesidad urgente para la consideración de otros parámetros que se pueden utilizar para evaluar IR, junto con el desarrollo de nuevos marcadores de resistencia a la insulina, que son más aplicables

para grandes estudios epidemiológicos basados en la población. Numerosos dichos marcadores se han propuesto en muchas ocasiones en la literatura.

Hace más de 15 años, el modelo matemático de la dinámica fisiológicos normales de insulina y glucosa produjo el modelo de homeostasis (HOMA), que proporciona ecuaciones para estimar la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y la función de las células β de las medidas de ayuno simultáneas de la insulina y los niveles de glucosa (15) . Además, el índice de sensibilidad a la insulina de verificación cuantitativa (QUICKI) derivado de la glucosa logarítmicamente transformado en plasma en ayunas (FPG) y los niveles de insulina ha demostrado ser un índice de primera mano de resistencia a la insulina en comparación con el clamp-IR. (15)

1.7.1 HOMA

HOMA fue desarrollado por primera vez en 1985 por Matthews et al. Es un método utilizado para cuantificar la resistencia a la insulina y función de las células beta a partir de concentraciones de glucosa basal (en ayunas) e insulina (o C-péptido). HOMA es un modelo de la relación de la dinámica de glucosa e insulina en ayunas que predice las concentraciones de glucosa y de insulina en estado estacionario para una amplia gama de combinaciones posibles de resistencia a la insulina y función de las células β . Los niveles de insulina dependen del efecto de las células β pancreáticas a las concentraciones de glucosa mientras que, las concentraciones de glucosa son reguladas por la producción de glucosa mediada por la insulina a través del hígado. Por lo tanto, la función deficiente de las células β se hará eco de una disminución de la respuesta de las células β y de la secreción de insulina estimulada por glucosa. Del mismo modo, la resistencia a la insulina se refleja en la disminución de efecto supresor de la insulina sobre la producción de glucosa hepática. El modelo HOMA ha demostrado ser

una herramienta lógica clínica y epidemiológica sólida para la evaluación de la resistencia a la insulina.

HOMA describe esta homeostasis de la glucosa de la insulina por medio de un conjunto de ecuaciones no lineales simples, matemáticamente derivadas. La ecuación de aproximación para la resistencia a la insulina se ha simplificado, y utiliza una muestra de sangre en ayunas. Se deriva de la utilización del producto de la glucosa insulina, dividido por una constante. El producto de FPG × FPI es un índice de resistencia a la insulina hepática.

HOMA-IR = (glucosa × insulina) /22.5: la concentración de insulina se informa en mU / L y la glucosa en mmol / L.

La constante de 22,5 es un factor de normalización; es decir, el producto de la insulina en plasma en ayunas normal de 5 mU / ml, y lo normal de la glucosa en plasma en ayunas de 4,5 mmol / L en un individuo sano "normal" = 22,5. Mientras que la función de las células β se calcula también por otra ecuación utilizando los valores en ayunas de insulina y glucosa. Se ha observado que HOMA-IR tiene una correlación lineal con el clamp euglucémico. Un valor mayor de 2.5 es considerado consistente con resistencia a la insulina(15)

1.7.2. QUICKI

QUICKI es una transformación matemática derivada empíricamente de los valores plasmáticos de glucosa en sangre y de insulina en plasma que proporciona un índice consistente y preciso de sensibilidad a la insulina con una mejor capacidad de predicción positiva. Se trata simplemente de una variación de la ecuación de HOMA, ya que transforma los datos tomando en cuenta el logaritmo y el número inverso del producto de la glucosa-

insulina, por lo tanto sesga ligeramente la distribución de la insulina en ayunas.

Se ha visto que QUICKI tiene una significancia mejor en correlación lineal con las determinaciones del clamp euglucémico de sensibilidad a la insulina que las estimaciones de modelos mínimos, especialmente en sujetos obesos y diabéticos . Se emplea el uso de valores de insulina y glucosa en ayuno, como en los cálculos de HOMA. QUICKI es virtualmente idéntica a la forma sencilla de la ecuación del modelo HOMA en todos los aspectos, excepto en la transformación del logaritmo del producto de la glucosa insulina se que se emplea para calcular QUICKI. (15)

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log (\text{insulina mU} / \text{ml}) + \log (\text{glucosa mg} / \text{dl})]$$

QUICKI no debe ser considerado, como un nuevo modelo que simplemente registra el HOMA-IR, lo que explica la correlación casi perfecta con HOMA. Tiene inconvenientes similares con el uso de las ecuaciones de HOMA, en comparación con el modelo de ordenador. Dadas las similitudes entre QUICKI y HOMA, los dos métodos se comparan bien.

En condiciones como la diabetes, intolerancia a la glucosa, y la hiperlipidemia asociada con la resistencia a la insulina, o con varias combinaciones de estos trastornos metabólicos, los valores de índice QUICKI se han observado menores cuando se compara con los de voluntarios sanos. Los pacientes adultos con un índice QUICKI por debajo de 0.357, en el límite inferior de los límites de confianza del 95% en personas sanas, tienden a tener un mayor riesgo o con frecuencia se presentan con manifestaciones típicas del síndrome metabólico. Cada laboratorio debe establecer su propio rango normal QUICKI, ya que las variaciones en las determinaciones de insulina de laboratorios diferentes es inevitable. (15)

1.7.3. ÍNDICE MATSUDA

Varios métodos han sido descritos que se derivan de un índice de sensibilidad a la insulina de la OGTT. En estos métodos, se utiliza el radio de la relación de la glucosa en plasma y la concentración de insulina durante una OGTT. Una nueva evaluación de sensibilidad a la insulina que es fácil de calcular y proporciona una aproximación razonable de la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo sensibilidad a la insulina desde la OGTT fue desarrollada por Matsuda y DeFronzo, y se conoce como el índice de Matsuda. Aquí, el índice de sensibilidad a la insulina OGTT se calculó utilizando tanto los datos de las 3 horas de la OGTT y las primeras 2 horas de la prueba.

El índice compuesto de la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo (WBISI), desarrollado por Matsuda y DeFronzo se basa en los valores de insulina dadas en micro unidades por mililitro (mU / ml) y las de la glucosa, en miligramos por decilitro (mg / dL) que se obtiene de la OGTT y los correspondientes valores en ayunas.

$WBISI = 10\ 000 / \sqrt{(\text{glucosa en ayunas} \times \text{insulina en ayunas}) (\text{media de glucosa} \times \text{media de insulina})}$

Este índice representa una combinación tanto de la sensibilidad del tejido hepático y periférico a la insulina. Aun no se logra estandarizar el punto de corte con el cual se define resistencia a la insulina, siendo considerado que mediante la obtención de una cifra menor a 4 podemos inferir este diagnóstico. (15)

1.8 ANTECEDENTES

A nivel nacional, son pocos los estudios realizados sobre la prevalencia de la resistencia a la insulina, por lo que la mayoría de los datos se basan en estudios internacionales, al igual que los criterios utilizados para establecer diagnósticos.

De acuerdo al consenso mexicano de Resistencia a la insulina y síndrome metabólico de 1999, la resistencia a la insulina es el principal componente del síndrome metabólico y se encuentra presente en el 25% de los individuos delgados, aparentemente sanos. (1)

No hay datos publicados sobre la prevalencia de la resistencia a la insulina e población mexicana. Hasta 1995, la prevalencia estimada en un área de 15,532 habitantes era de 3505 (22.6%) de los individuos elegibles entre 34-64 años, hombres y mujeres no embarazadas. En este estudio la prevalencia fue de 2.97% para hombres y 3.21% para mujeres. En sujetos con intolerancia a la glucosa, se identificó resistencia a la insulina en 11.7%. en diabéticos, fue de 13.7%. Los sujetos con resistencia a la insulina fueron significativamente obesos, con una distribución de grasa central. Se concluyó que la prevalencia de resistencia a la insulina era elevada y con un perfil clínico caracterizado por obesidad central así como mayor riesgo cardiovascular. (15)

En 2005, en el estudio de la Ciudad de Durango en el norte de México, utilizando los criterios de la IDF, ATP III y OMS, mediante un estudio aleatorizado, se determinó una prevalencia para síndrome metabólico de 22.3, 22.6 y 15,4% respectivamente con cada uno de los criterios mencionados. La IDF falló en determinar el 7.6% de los pacientes detectados por el ATP III, mientras que el 5.2% de los participantes

clasificados como normales por ATP III, tenían síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del IDF. En la población del norte de México, la definición de acuerdo a la IDF para síndrome metabólico tuvo mayor concordancia con la definición de ATP III, identificando una proporción similar de sujetos con síndrome metabólico y una baja concordancia con la OMS. (5)

Datos sobre la prevalencia de Síndrome metabólico entre Norteamericanos/Latinos, basados principalmente en México Americanos en 2008, indican incremento en tasas de este síndrome en correlación con blancos o negros. Comparaciones entre los grupos de ancestros del Estudio Multiétnico de Aterosclerosis, mostraron que los México-Americanos muestran una prevalencia mayor de síndrome metabólico, comparados con Puertorriqueños y otros grupos étnicos no latinos/hispanos en los Estados Unidos; sugiriendo que los hispanos/latinos no representan un grupo homogéneo con respecto a la prevalencia de este síndrome. Además, la prevalencia de algunos componentes individuales del síndrome metabólico ha mostrado ser mayor en hispanos/latinos que en blancos no hispanos, incluyendo sobrepeso u obesidad y dislipidemia. La diabetes parece ser desproporcionadamente prevalente entre los hispanos/latinos en comparación con blancos y negros. Paradójicamente, la prevalencia de enfermedad cardiovascular fue relativamente baja en una población con supuesta desventaja lo que se conoce como la Paradoja de los Hispanos. (3)

El estudio de Salud en la Comunidad Hispánica/Estudio de los latinos, pone en evidencia que posiblemente los factores de riesgo y los puntos de corte no aplican a la población hispana/latina y que su aplicación rutinaria contribuye a resultados paradójicos (3)

En 2008, en el Hospital General de México, se realizó un estudio de prevalencia del síndrome metabólico entre adultos mexicanos no diabéticos, usando las definiciones de la OMS, NCEP-ATPIIIa e IDF. Se incluyeron 189 individuos aparentemente sanos, hombres y mujeres no embarazadas mayores de 18 años. Con una prevalencia del síndrome metabólico de 46.5, 43.3 y 36.5% para ATP-IIIa, IDF y OMS respectivamente. Recomendándose de esta manera que sean los criterios de ATP-IIIa e IDF los que se utilicen para una mejor identificación de esta entidad. (4)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, la resistencia a la insulina se considera como un tronco común fisiopatológico de algunas enfermedades como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la obesidad central, además de estar presente en individuos intolerantes a la glucosa o incluso en el 25% de sujetos delgados, aparentemente sanos con tolerancia normal a la glucosa. Esta condición, por diversos factores, produce una respuesta tisular menor a la esperada y, por consiguiente, condiciona aumento de la insulina sérica "hiperinsulinemia" para compensar la ineficiencia de la hormona. La hiperinsulinemia, por si misma, es capaz de producir efectos metabólicos sobre el equilibrio hidroelectrolítico, activar procesos de crecimiento y expresión génica que producen daño orgánico, o bien, afectar procesos de coagulación y reparación. El binomio resistencia a la insulina/hiperinsulinemia se asocian a un aumento significativo de la morbimortalidad cardiovascular expresada como aterosclerosis, síndromes isquémicos agudos cerebrales, cardíacos o periféricos, así como a otras patologías, que por su coexistencia y corresponsabilidad fisiopatológica se le ha denominado síndrome metabólico.

La cuantificación de sensibilidad a la insulina / resistencia en modelos humanos y animales es de gran importancia para las investigaciones de ciencias básicas y eventual uso en la práctica clínica. Entre las herramientas para caracterizar resistencia a la insulina y medir la acción de esta en todo el cuerpo, el Clamp Hiperinsulinémico Euglucémico, es el método estandar y en los estudios epidemiológicos correlacionan sus resultados con los resultados del primero. Sin embargo por su tecnicidad, no es reproducible de manera fácil en grandes estudios. Por esta razón se ha establecido una necesidad urgente para la consideración de otros parámetros que se pueden utilizar para evaluar la resistencia a la insulina,

junto con el desarrollo de nuevos marcadores de resistencia que sean más aplicables a estudios poblacionales.

De los métodos subrogados del clamp, utilizados en la actualidad, contamos con HOMA IR, QUICKi y el Índice de Matsuda. La correlación lineal de estos con el clamp hiperinsulinémico euglucémico muestra una r de 0.5 para HOMA, 0.73 para Matsuda. De esta manera, la información obtenida con cada uno de ellos es diferente. HOMA solo nos da información de resistencia hepática mientras Matsuda nos refiere datos de resistencia tanto hepática como en tejidos periféricos.

Por lo antes expuesto, en este contexto, consideramos importante establecer cual de los métodos anteriores es la mejor herramienta para identificar resistencia a la insulina en nuestra población, y de esta manera integrar la información obtenida para obtener nuevos enfoques, tendencias y objetivos de prevención, diagnóstico y manejo.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿QUE MÉTODO UTILIZADO PARA DETERMINAR RESISTENCIA A LA INSULINA TIENE MAYOR ASOCIACIÓN CON LOS COMPONENTES DEL SINDROME METABÓLICO Y CUAL DE ELLOS SE ASOCIA CON MAYOR PREVALENCIA?

4. JUSTIFICACION

La resistencia a la insulina es un componente significativo en el síndrome metabólico. Sin embargo hasta la fecha son escasos los datos obtenidos en la población mexicana. Los estudios de prevalencia a los que se hace referencia en la mayoría de la literatura, provienen de poblaciones norteamericanas o con características epidemiológicas diferentes. De esta

manera se ha identificado que los criterios utilizados no están adaptados a las condiciones propias de nuestra población, conllevando incluso a discrepancia en la utilización de criterios para realizar el diagnóstico.

Existen en la actualidad diversos métodos para poder realizar el diagnóstico de resistencia a la insulina. Métodos directos como el clamp euglicémico hiperinsulinémico que es el estándar de oro para la determinación de resistencia a la insulina. Métodos subrogados como HOMA, QUICKI y el Índice de Matsuda, todos ellos con una correlación linear con el clamp. Demostrando el índice de Matsuda una $r > 0.73$, y el HOMA una r de 0.5.

Siendo que los antes expuestos son índices de fácil aplicación y que los datos obtenidos a partir de ellos proporcionarían información fiable de la población para la toma de decisiones, consideramos determinar la correlación entre la aplicación de estos índices y los diversos componentes del síndrome metabólico.

5. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar los marcadores de resistencia a la insulina y su asociación con los componentes del síndrome metabólico en familias del valle de México

5.1 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Evaluar la correlación entre índice de HOMA y componentes del síndrome metabólico (glucosa de ayuno, glucosa post carga, triglicéridos, HDL, IMC, circunferencia de cintura, TA)
2. Evaluar la relación entre HOMA y marcadores de inflamación (AST, ALT, Fibrinógeno, PCR)

3. Evaluar la correlación entre MATSUDA y componentes del síndrome metabólico (glucosa de ayuno, glucosa post carga, triglicéridos, HDL, IMC, circunferencia de cintura, TA)
4. Evaluar la relación entre MATSUDA y marcadores de inflamación (AST, ALT, Fibrinógeno, PCR)
5. Evaluar la correlación entre QUICKi y componentes del síndrome metabólico (glucosa de ayuno, glucosa post carga, triglicéridos, HDL, IMC, circunferencia de cintura, TA)
6. Evaluar la relación entre QUICKi y marcadores de inflamación (AST, ALT, Fibrinógeno, PCR)
7. Estimar la prevalencia de resistencia a insulina en familias del valle de Mexico con cada uno de los marcadores de resistencia a insulina

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. UNIVERSO DE TRABAJO:

Todos los pacientes que acuden a la consulta externa de Endocrinología con un mínimo de 15 familiares dispuestos a participar en el proyecto y que cumplan los criterios de inclusión.

6.2 CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes que acuden a la consulta externa de Endocrinología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" con un mínimo de 15 familiares dispuestos a participar en el proyecto.
2. Que firmen el consentimiento informado.
3. Mayores de 18 años de edad.

6.3 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Pacientes con enfermedades primarias que pudieran alterar los resultados de laboratorio, por ejemplo dislipidemias primarias.

6.4 DISEÑO DEL ESTUDIO: ESTUDIO OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO, PROLECTIVO, TRANSVERSAL.

6.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudiaron 10 familias con más de 15 sujetos cada una de ellas, en total 160 participantes. Cabe mencionar que no hubo un sujeto probando para la elección de las familias, siendo como único criterio el tamaño de la familia de 15 sujetos. La razón por la cual no se eligió un sujeto probando es que la prevalencia de cada uno de los componentes de síndrome metabólico es tan alta que seguramente encontraremos estas alteraciones en cada familia. Hacer un estudio piloto no calculamos número de muestra.

6.6 VARIABLES

Resistencia a la insulina:

Conceptual: indica la respuesta biológica alterada ante la administración exógena o endógena de insulina, esta se determinará mediante el cálculo los índices de HOMA, QUICKi y Matsuda,

Operacional: se obtiene mediante el cálculo del índice de HOMA, QUICKi, Matsuda.

Categoría: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: numérica.

Índice de HOMA

Conceptual método utilizado para cuantificar la resistencia a la insulina y función de las células beta a partir de concentraciones de glucosa basal (en ayunas) e insulina (o C-peptido).

Categoría: cuantitativa

Escala medición continua

Unidad de medición numérica

Índice de QUICKi: transformación matemática derivada empíricamente de los valores plasmáticos de glucosa en sangre y de insulina en plasma que proporciona un índice consistente y preciso de sensibilidad a la insulina.

Categoría: cuantitativa

Escala de medición: continua

Unidad: numérica

Índice de Matsuda:

Índice compuesto de la sensibilidad corporal a la insulina. Basado en los valores de insulina dados en micro unidades por mililitro (mU / ml) y las de la glucosa, en miligramos por decilitro (mg / dL) que se obtiene de la OGTT y los correspondientes valores en ayunas.

Categoría: cuantitativa

Escala de Medición: Continua

Glucosa plasmática de ayuno.

Conceptual: medida de la concentración de glucosa libre en plasma.

Operacional: glucosa plasmática de ayuno reportada por el laboratorio.

Categoría: cuantitativa.

Escala de medición: mg/dl.

Unidad de medición: numérica.

Aspartato Aminotransferasa (AST)

Conceptual: enzima bicompartimental (citoplasmática y mitocondrial) que está presente en tejidos como músculo esquelético, riñón, cerebro y, fundamentalmente, en hígado y corazón, donde se encuentra en mayor concentración y que se eleva con la lesión a estos.

Operacional: medición de niveles de AST en plasma

Categoría: cuantitativa

Escala de medición: IU/L

Unidad de medición: numérica

Alanina Amino Transferasa (ALT)

Conceptual: enzima con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. Cuando hay una lesión de estos órganos la ALT es liberada a la sangre y aparece elevada en los análisis.

Operacional: medición de ALT en plasma

Categoría: cuantitativa

Escala de medición: UI/L

Unidad de medición: numérica

Fibrinógeno

Conceptual: proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina. Responsable de la formación de los coágulos de sangre.

Operacional: medición de fibrinógeno en plasma

Categoría: cuantitativa

Escala de medición: mg/dl

Unidad de medición: cuantitativa

Proteína C Reactiva (PCR)

Conceptual: proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda).

Operacional: medición de PCR en plasma.

Categoría: cuantitativa

Escala de medición: mg/L

Unidad de medición: cuantitativa.

6.7 ANALISIS ESTADISTICO

Se evaluó la distribución normal de cada variable mediante el método de Shapiro Wilk, las características de la población evaluada se muestran con media \pm desviación estándar.

Se realizó una correlación lineal entre los marcadores de resistencia a insulina y los componentes del síndrome metabólico y marcadores de inflamación, ajustado para edad y género.

Se realizó razón de momios para determinar la asociación entre los marcadores de resistencia a insulina y los componentes del síndrome metabólico. Se estimó la frecuencia de resistencia a insulina con las distintas herramientas para el cálculo de la misma.

7.0 RESULTADOS.

La población estudiada comprendió 10 familias con un total de 160 individuos participantes. Se determinaron las características demográficas, antropométricas y bioquímicas para poder establecer su papel con los componentes del síndrome metabólico.

La media de la edad fue de 37.53 ± 16.90 para mujeres y de 43.64 ± 16.78 para hombres. Se detallaron las medidas antropométricas de talla y peso para obtención del índice de masa corporal, así como la circunferencia de cintura. La media de la talla para las mujeres fue de 1.66 ± 0.07 y para los hombres de 1.53 ± 0.058 ($p < 0.0001$, IC 95% [0.1097, 0-1515]). Se determinó el peso en hombres con una media de 74.07 ± 16.27 y en mujeres 66.90 ± 15.25 . La media del índice de masa corporal tanto para mujeres como para hombres los colocó en la categoría de sobrepeso (27.07 ± 5.78 y 29.18 ± 7.22 , IC 95% [-4.1, -0.01]), sin embargo de acuerdo a la media para la

circunferencia de cintura tanto hombres como mujeres, cumplían criterio para obesidad.

Los datos bioquímicos analizados incluyeron marcadores metabólicos e inflamatorios. La glucosa de ayuno, de acuerdo a la media para ambos géneros se encontró dentro del valor normal esperado, con 97.5 ± 45.97 en hombres y 91.93 ± 24.10 en mujeres. Se constató hipertrigliceridemia en ambos sexos, mayor para el sexo masculino, con una media de 202.14 ± 134.23 en hombres y 178.72 ± 116.84 en mujeres, a pesar de que no mostró ser estadísticamente significativo ($p > 0.02$). De los marcadores metabólicos el que se asoció con significancia estadística, en ambos sexos, fue el colesterol HDL con una media de 39.77 ± 9.15 en hombres y 43.67 ± 8.86 en mujeres ($p < 0.007$, IC 95% [-6.71, -1.07]). **Ver tabla 1**

Tabla 1.- Características generales de la población estudiada

VARIABLE	HOMBRES n=77 X±DE	MUJERES n=86 X±DE	IC95%	P
Edad (años)	37.53±16.90	43.64±16.78	-11.37,-.8410	0.023
Talla (m)	1.66±0.7	1.53±.058	0.1097,0.1515	<0.0001
Peso (kg)	74.07±16.27	66.90±15.25	2.18, 12.14	0.005
IMC	27.10±5.78	29.18±7.22	-4.1, -.01	0.049
Cintura (cm)	90.81±12.78	89.85±15.43	-3.49, 5.41	0.67
PAS (mm Hg)	112.50±13.48	118.17±24.03	-13.71,2.35	0.16
PAD (mm Hg)	72.36±9.95	72.96±10.19	-4.63,3.43	0.76
Glucosa de ayuno (mg/dl)	97.51±45.97	91.93±24.10	-0.0183,0.045	0.40
Colesterol (mg/dl)	182.81±38.08	182.59±37.84	-11..63,12.09	0.97
Triglicéridos	202.14±134.23	178.72±116.84	-0.031,0.127	0.021

(mg/dl)				
c-HDL (mg/dl)	39.77±9.15	43.67±8.86	-6.71,-1,07	0.007
c-LDL (mg/dl)	113.18±29.16	114.73±31.28	-11.01,7.91	0.74

Los componentes inflamatorios que mostraron relevancia estadística en ambos sexos, fueron el fibrinógeno, mostrando un valor más elevado en el grupo femenino, con una media en hombres de 282.70 ± 66.31 y en mujeres de 326.08 ± 65.64 (<0.001, IC 95% [-64.00,-22.75]) y la proteína C reactiva estableciéndose una media de 3.92 ± 3.88 en hombres y en mujeres de 4.86 ±3.87 (p0.035, IC 95% [-0.1998, -0.007]). **Ver Tabla 2**

Tabla 2. Componentes inflamatorios en la población estudiada

VARIABLE	HOMBRES n=77 X±DE	MUJERES n=86 X±DE	IC95%	P
ALT	35.25±21.76	30.59±23.96	0.012,0.157	0.021
AST	27.76±10.23	27.87±15.42	-0.292,0.0625	0.47
PCR	3.92±3.88	4.86±3.87	-0.1998,-0.007	0.035
Fibrinógeno	282.70±66.31	326.08±65.64	-64.00,-22.75	<0.001

Los valores de glucosa obtenidos posterior al realizar la prueba de carga de 75gr mostraron valores normales, en ambos grupos. **Ver tabla 3**

Tabla 3.- Resultados de la curva oral a glucosa con 75 gr

VARIABLE	HOMBRES n=77 X±DE	MUJERES n=86 X±DE	IC95%	P
Glucosa 30 (mg/dl)	146.98±37.84	140.07±27.57	-0.011,0.047	0.22
Glucosa 60 (mg/dl)	142.65±58.30	149.01±52.45	-0.076,0.024	0.30
Glucosa 90 (mg/dl)	130.12±55.78	139.10±53.25	-0.078,0.017	0.20

Los valores de insulina se cuantificaron de manera simultánea con los valores de glucosa durante la realización de la curva de tolerancia, para establecer de esta manera una correlación directa entre ellos. Los resultados reportaron valores anormales elevados en cada una de las cuantificaciones descritas, con predominancia estadísticamente significativa en el sexo femenino, evidenciando mayor secreción de la insulina en este grupo. La media de insulina basal fue de 17.47±15.23 en hombres y de 22.44±16.73 en mujeres (p 0.009, IC 95% [-0.289, -0.043]), a los 30 minutos 122.15±83.75 en hombres y 148.97±113.65 en mujeres, a los 60 minutos 128.47±119.86 en hombres y 157.89±125.59 en mujeres; a los 90 minutos se observó el predominio de la hipersecreción con valores de 109.80±83.52 en hombres y 139.74±91.41 en mujeres (p 0.03, IC 95% [-0.218, -0.011]) y que se continúa hasta la medición en los 120 minutos con 86.71±69.83 en hombres y 136.59±93.47 en mujeres (p <0.0001, IC 95% [-0.039, -0.133]).

Ver tabla 4

Tabla 4.- Resultados de insulina durante la curva oral de glucosa con 75 gr

VARIABLE	HOMBRES n=77 X±DE	MUJERES n=86 X±DE	IC95%	P
Insulina basal (mUI)	17.47±15.23	22.44±16.73	-0.289,-0.043	0.009
Insulina 30 (mU/dl)	122.15±83.75	148.97±113.65	-0.176,0.026	0.14
Insulina 60 (mU/dl)	128.47±119.86	157.89±125.59	-0.235,0.004	0.05
Insulina 90 (mU/dl)	109.80±83.52	139.74±91.41	-0.218,-0,011	0.03
Insulina 120 (mU/dl)	86.71±69.83	136.59±93.47	-0.039,-0,133	<0.0001

Al establecer la correlación entre los marcadores metabólicos e inflamatorios con los diferentes índices subrogados de resistencia a la insulina utilizados, se obtuvieron los siguientes resultados.

Con el índice de HOMA, el índice de masa corporal, así como la medida de la circunferencia de cintura, para ambos sexos, mostró significancia estadística con una $p < 0.0001$. El valor alterado de la glucosa a los 60 minutos del inicio de la prueba con carga de 75gr, momento de la prueba en el que evaluamos el compromiso de la liberación de primera fase de la insulina, mostró ser estadísticamente significativo ($p < 0.0001$). En los marcadores bioquímicos, tanto de los marcadores bioquímicos como inflamatorios, la hipertrigliceridemia ($p < 0.0001$) y la elevación de la proteína C reactiva ($p < 0.0001$) mostraron mayor significancia estadística que el resto de parámetros evaluados. Sin embargo, de acuerdo al coeficiente de correlación, los parámetros que tienen un efecto mayor en los resultados de HOMA, son índice de masa corporal (CC 0.53, $p > 0.0001$), Circunferencia

de cintura (CC 0.53, $p < 0.0001$), y con efecto moderado, la hipertrigliceridemia (CC 0.48, $p < 0.0001$). **Ver tabla 5**

Tabla 5.- Correlación entre HOMA IR, componentes metabólicos y marcadores de inflamación,

Variable	Coefficiente de Correlación	R Parcial ajustada a edad y sexo	Valor P
IMC	0.53	0.29	<0.0001
Circunferencia de cintura	0.53	0.29	<0.0001
Glucosa a los 60 min	0.38	0.15	<0.0001
Hipertrigliceridemia	0.43	0.18	<0.0001
Fibrinógeno	0.20	0.05	0.02
Proteína C reactiva	0.28	0.10	0.001

Al aplicar el índice de Matsuda y correlacionarlo con los mismos parámetros, el índice de masa corporal, circunferencia de cintura (R-0.54, $p < 0.0001$; R -0.54, $p < 0.0001$) tuvieron un efecto inverso mínimo en los resultados obtenidos. Mientras que el valor de triglicéridos, se asoció con un efecto moderado (R -0.43, $p < 0.0001$), al igual que el valor de glucosa a los 60 minutos de la carga oral (R-0.43, $p < 0.0001$). **Ver tabla 6**

Tabla 6.- Correlación entre Índice de Matsuda, componentes metabólicos y marcadores de inflamación

Variable	Coefficiente de Correlación	R Parcial ajustada a edad y sexo	Valor P
IMC	-0.54	0.31	<0.0001
Circunferencia de cintura	-0.54	0.31	<0.0001
Glucosa a los 60 min	-0.46	0.20	<0.0001
Triglicéridos	-0.43	0.18	<0.0001
Fibrinógeno	-0.23	0.06	0.011
Proteína C reactiva	-0.31	0.11	<0.0001

En cuanto al efecto de los parámetros estudiados al implementar el índice de QUICKi, predominó el efecto inverso sobre los resultados, sin embargo este efecto es pequeño. Índice de masa corporal R -0.04, p 0.62, circunferencia de cintura R-0.01, p 0.90; la glucosa a los 60 minutos mostró significancia estadística (p 0.002), pero con un efecto pequeño sobre los resultados (R 0.002), al igual que el valor de triglicéridos (R -0.29, p 0.001). **Ver tabla 7**

Tabla 7.- Correlación entre Índice de QUICKi, componentes metabólicos y marcadores de inflamación

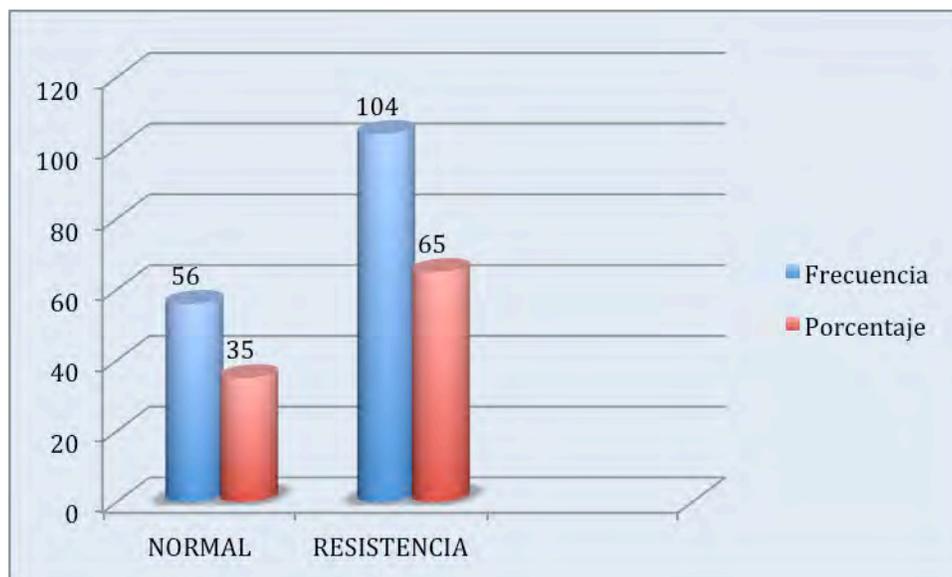
Variable	Coefficiente de Correlación	R Parcial ajustada a edad y sexo	Valor P
IMC	-0.04	0.008	0.62
Circunferencia de cintura	-0.01	0.007	0.90
Glucosa a los 60 min	-0.27	0.05	0.002

Triglicéridos	-0.29	0.07	0.001
Fibrinógeno	0.04	0.009	0.65
Proteína C reactiva	-0.01	0.007	0.84

La prevalencia de acuerdo al índice utilizado fue variable. Con el índice de HOMA se determinó una prevalencia de Resistencia a la Insulina del 65% (n= 104).

Gráfico No. 1

Gráfico No. 1 Prevalencia de resistencia a insulina en familias del Valle de México de acuerdo a HOMA IR



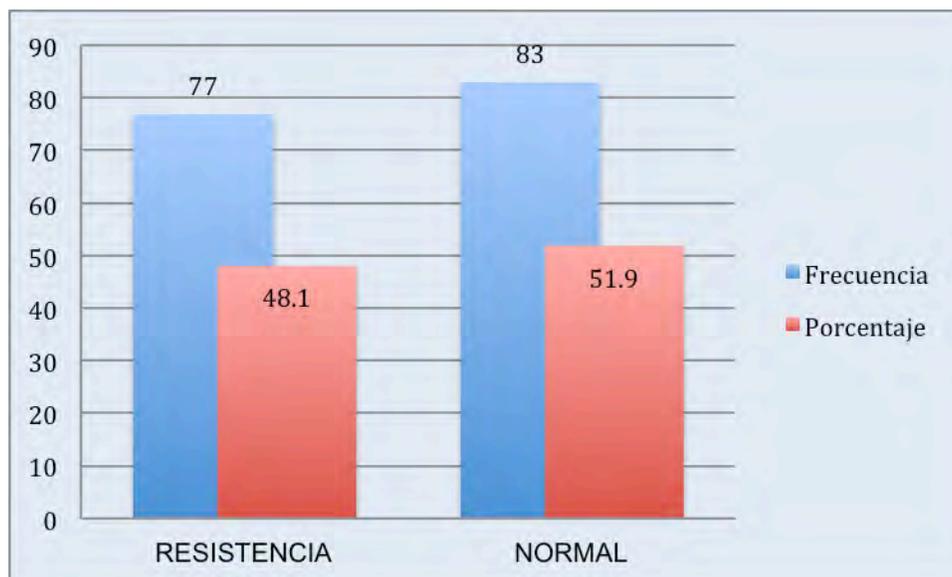
En los individuos con sensibilidad normal a la insulina, la media obtenida con el índice de HOMA fue de 1.2652 ± 0.10391 , y en la población con resistencia a la insulina, el valor fue de 6.1693 ± 0.37815 . **Tabla 8**

Tabla 8.- Resultados de HOMA iR

Variable	Media	IC 95%
Normal	1.2652 ± 0.10391	1.4734 - 1.0569
Resistente	6.1693± 0.37815	5.4182 – 6.9203

Con la aplicación del índice de MATSUDA, se determinó una prevalencia de resistencia a la insulina del 51.9% (n=83), con 48.1% (n= 77) de los individuos mostrando sensibilidad adecuada a la insulina, al tomar un punto de corte de ≤ 4 para realizar el diagnóstico. **Ver gráfico 2.**

Gráfico 2.- Prevalencia de resistencia a la insulina en familias del Valle de México de acuerdo a Índice de MATSUDA.



Al aplicar el índice de MATSUDA, el valor de la media del índice con que se determinó resistencia a la insulina fue de 1.3586 ± 0.8023 y en los individuos con sensibilidad normal la media fue de 5.3930 ± 0.48833 .

8.0 DISCUSIÓN.

La prevalencia de la resistencia a la insulina y su papel como pilar en la génesis del Síndrome metabólico han sido motivo de amplias investigaciones. Todas ellas con el objetivo de explicar de manera detallada su fisiopatología y los posibles sitios de intervención ya sea farmacológica o no farmacológica.

En la encuesta de 1993 realizada en México, la prevalencia de síndrome metabólico por los criterios de la OMS y del ATP III fue del 13.6% y 26.6%, respectivamente y, si bien no hay comparación con las poblaciones estudiadas, se observó incremento de esta prevalencia en los últimos 15 años (4), tal como lo muestran diversos estudios realizados como el de una población de pacientes no diabéticos en el Estado de Durango, de 30-64 años, en donde se señala una prevalencia total del síndrome metabólico de 15.4, 22.3, 22.6% acorde a los criterios de la OMS, IDF NCEP-ATPIII (6) y otro estudio previo realizado en la Ciudad de México, en sujetos no diabético de 35 a 64 años, en donde la prevalencia del Síndrome Metabólico fue del 54.4% en hombres y de 61.0% en mujeres, de acuerdo con la IDF. (7) en nuestro estudio la población estudiada fue representada por un rango de edad acorde con lo descrito en la literatura, La media de la edad fue de 37.53 ± 16.90 para mujeres y de 43.64 ± 16.78 para hombres y en la caracterización clínica y bioquímica los factores influyentes y a los que se les atribuyó significancia estadística pueden englobarse dentro de los criterios de síndrome metabólico. La media de la talla para las mujeres fue de 1.66 ± 0.7 y para los hombres de 1.53 ± 0.58 ($p < 0.0001$, IC 95% [0.1097, 0-1515]). Se determinó el peso en hombres con una media de 74.07 ± 16.27 y

en mujeres 66.90 ± 15.25 . La media del índice de masa corporal tanto para mujeres como para hombres los colocó en la categoría de sobrepeso (27.07 ± 5.78 y 29.18 ± 7.22 , IC 95% [-4.1,-0.01]), sin embargo de acuerdo a la media para la circunferencia de cintura tanto hombres como mujeres, cumplían criterio para obesidad. Los componentes inflamatorios que mostraron relevancia estadística en ambos sexos, fueron el fibrinógeno, mostrando un valor más elevado en el grupo femenino, con una media en hombres de 282.70 ± 66.31 y en mujeres de 326.08 ± 65.64 (<0.001 , IC 95% [-64.00,-22.75]) y la proteína C reactiva estableciéndose una media de 3.92 ± 3.88 en hombres y en mujeres de 4.86 ± 3.87 ($p0.035$, IC 95% [-0.1998, -0.007]).

Las características generales ya mencionadas, son un factor común en los estudios de diversas poblaciones y etnias, sin embargo es el objetivo de todos estudio poblacional, establecer de manera objetiva cuales son los parámetros que se acoplan de manera óptima a una determinada población. De esta manera, se ha determinado que puede encontrarse discordancia entre la implementación de un protocolo diagnóstico validado en una población caucásica con los resultados obtenidos en una población latina. Y es precisamente esto lo que ha ocurrido y que ha sido representado en estudios como el Estudio de prevalencia de Síndrome Metabólico entre norteamericanos/Latinos (3) llevado a cabo en el 2008 es donde se describe el fenómeno de “Paradoja de los Hispanos”, evidenciando discordancia entre la prevalencia de la enfermedad vascular en una población con alto riesgo para desarrollo de alteraciones para esta, (5)

En nuestra población La prevalencia de acuerdo al índice utilizado fue variable. Con el índice de HOMA se determinó una prevalencia de Resistencia a la Insulina del 65% (n= 104). Con la aplicación del índice de MATSUDA, se determinó un prevalencia de resistencia a la insulina del 51.9% (n=83), con 48.1% (n= 77) de los individuos mostrando sensibilidad

adecuada a la insulina, al tomar un punto de corte de ≤ 4 para realizar el diagnóstico. Debe tomarse en cuenta que en nuestra población no se ha establecido aún un punto de corte para determinar resistencia con el índice de MATSUDA. Hasta el momento en estudio de Corazón de San Antonio ha sido el que se ha utilizado para correlacionar los datos en nuestra población (15). El objetivo principal del estudio se evaluó mediante la aplicación de los diferentes índices subrogados para determinar resistencia a la insulina: HOMA, MATSUDA y QUICKi, buscando establecer el que determine de una manera óptima la presencia de esta afección en nuestra población. Todos ellos con una grado de correlación lineal con el Clamp hiperinsulinémico Euglucémico que es considerado el Gold Estándar proporcionándonos información de la resistencia o sensibilidad corporal total a la insulina. (15)

En cuanto a los marcadores bioquímicos, tanto metabólicos como inflamatorios, con el índice de HOMA, el índice de masa corporal, así como la medida de la circunferencia de cintura, para ambos sexos, mostró significancia estadística con una $p < 0.0001$. El valor alterado de la glucosa a los 60 minutos del inicio de la prueba con carga de 75gr, momento de la prueba en el que evaluamos el compromiso de la liberación de primera fase de la insulina, mostró ser estadísticamente significativo ($p < 0.0001$). En los marcadores bioquímicos, tanto de los marcadores bioquímicos como inflamatorios, la hipertrigliceridemia ($p < 0.0001$) y la elevación de la proteína C reactiva ($p < 0.0001$) mostraron mayor significancia estadística que el resto de parámetros evaluados. Sin embargo, de acuerdo al coeficiente de correlación, los parámetros que tienen un efecto mayor en los resultados de HOMA, son índice de masa corporal (CC 0.53, $p > 0.0001$), Circunferencia de cintura (CC 0.53, $p < 0.0001$), y con efecto moderado, la hipertrigliceridemia (CC 0.48, $p < 0.0001$). el índice de HOMA, sin embargo nos dará información solamente de la resistencia hepática a la insulina y tiene una coeficiente de correlación de solamente 0.5 con respecto al Clamp euglucémico (15)

Al aplicar el índice de Matsuda y correlacionarlo con los mismos parámetros, el índice de masa corporal, circunferencia de cintura (R-0.54, $p < 0.0001$; R -0.54, $p < 0.0001$) tuvieron un efecto inverso mínimo en los resultados obtenidos. Mientras que el valor de triglicéridos, se asoció con un efecto moderado (R -0.43, $p < 0.0001$), al igual que el valor de glucosa a los 60 minutos de la carga oral (R-0.43, $p < 0.0001$). Este índice representa una combinación tanto de la sensibilidad del tejido hepático y periférico a la insulina. Aun no se logra estandarizar el punto de corte con el cual se define resistencia a la insulina, siendo considerado que mediante la obtención de una cifra menor a 4 podemos inferir este diagnóstico. (15). Lo relevante en este caso, fue la disminución en la prevalencia de resistencia a la insulina que se evidenció al compararlo con el índice de HOMA. Sin embargo, debemos tomar en cuenta que no se ha establecido aun un punto de corte para nuestra población por lo que nuestros resultados, son de importancia ya que nos orientan a realizar mayores investigaciones en este aspecto. Al aplicar el índice de MATSUDA, el valor de la media del índice con que se determinó resistencia a la insulina fue de 1.3586 ± 0.8023 y en los individuos con sensibilidad normal la media fue de 5.3930 ± 0.48833 .

8. CONCLUSIONES.

1. Los marcadores clínicos principalmente asociados con los componentes del síndrome metabólico en nuestra población, fueron la talla, el índice de masa corporal y la circunferencia abdominal.
2. Los marcadores bioquímicos principalmente asociados con los componentes del síndrome metabólico en nuestra población fueron el valor de triglicéridos y la glucosa a los 60 minutos de la curva de tolerancia con 75gr.

3. Los marcadores inflamatorios principalmente relacionados con los componentes del síndrome metabólico fueron en primer lugar la Proteína C reactiva, seguido de fibrinógeno.
4. El método subrogado con el que se identificó la mayor prevalencia de resistencia a la insulina fue el Índice de HOMA.
5. El índice subrogado con el que obtuvo el menor porcentaje de prevalencia fue el Índice de QUICKI
6. Debe establecerse el punto de corte del Índice de MATSUDA para nuestra población.

10. BIBLIOGRAFÍA.

1. González A. Et al; Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico; Rev. Mex Cardiol 1999; 10 (1): 3-19.
2. Shank H. Michael, et al; Insulin Resistance and Hyperinsulinemia; Diabetes Care 31 (Suppl. 2):S262–S268, 2008.
3. Llabre M. Maria, Arguelles William, Schneiderman, et al; Do all components of the metabolic syndrome cluster together in U.S. Hispanics/Latinos? Results from the Hispanic Community Health study/Study of Latinos; Annals of Epidemiology 25 (2015) 480-485
4. Chávez González A., Simental Luis, Elizondo-Argueta S.; Prevalencia del síndrome metabólico entre adultos mexicanos no diabéticos, usando las definiciones de la OMS, NCEP-ATP IIIa e IDF; Rev. Med Hosp Gen Mex 2008; 71 (1): 11-19
5. Guerrero-Romero F., Rodríguez Morán M; Concordance between the 2005 International Diabetes Federation definition for diagnosing metabolic síndrome with the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III and the World Health Organization definition; Diabetes Care, Volume 28, Number 10, October 2005
6. Gutiérrez JP, Rivera Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
7. Jiménez Cruz A, Velasco Martínez Rosa, Bacardí Gascón Montserrat; HOMA-IR, síndrome metabólico y hábitos dietéticos en adolescentes de Chiapas, México.
8. S. Ford E., H. Giles W., H. Dietz W, Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults, Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey; JAMA, January 16, 2002—Vol 287, No. 3
9. Antuna-Puente B, Disse E., Rabasa-Lhoret R, Laville M.; How can we

measure insulin sensitivity/resistance?; *Diabetes & Metabolism* 37 (2011) 179–188

10. N. Frayn Keith, Fredrik Karpe; Insuline Action on Lipid Metabolism;
11. Razani B., Chakravarthy M., Semenkovich C. . (2008). Insulin Resistance and Atherosclerosis. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 37, 603-621.
12. Pérez Ros M., Gómez Medina G.. (2011). Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinol Nutr*, 58(7), 360-369.
13. Piya M., McTernan P G., Kumar S.. (2013). Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *Journal of Endocrinology*, 216, T1-T15.
14. Arora S.. (2010). Surrogate markers of insulin resistance: a review. *World J Diabetes*, 1(2), 36-47.
15. Villalpando G., et al.. (1995). The insulin resistance syndrome in México. Prevalence and clinical characteristics: a population based study. *Arch Med Res*, 26, S9-S15.