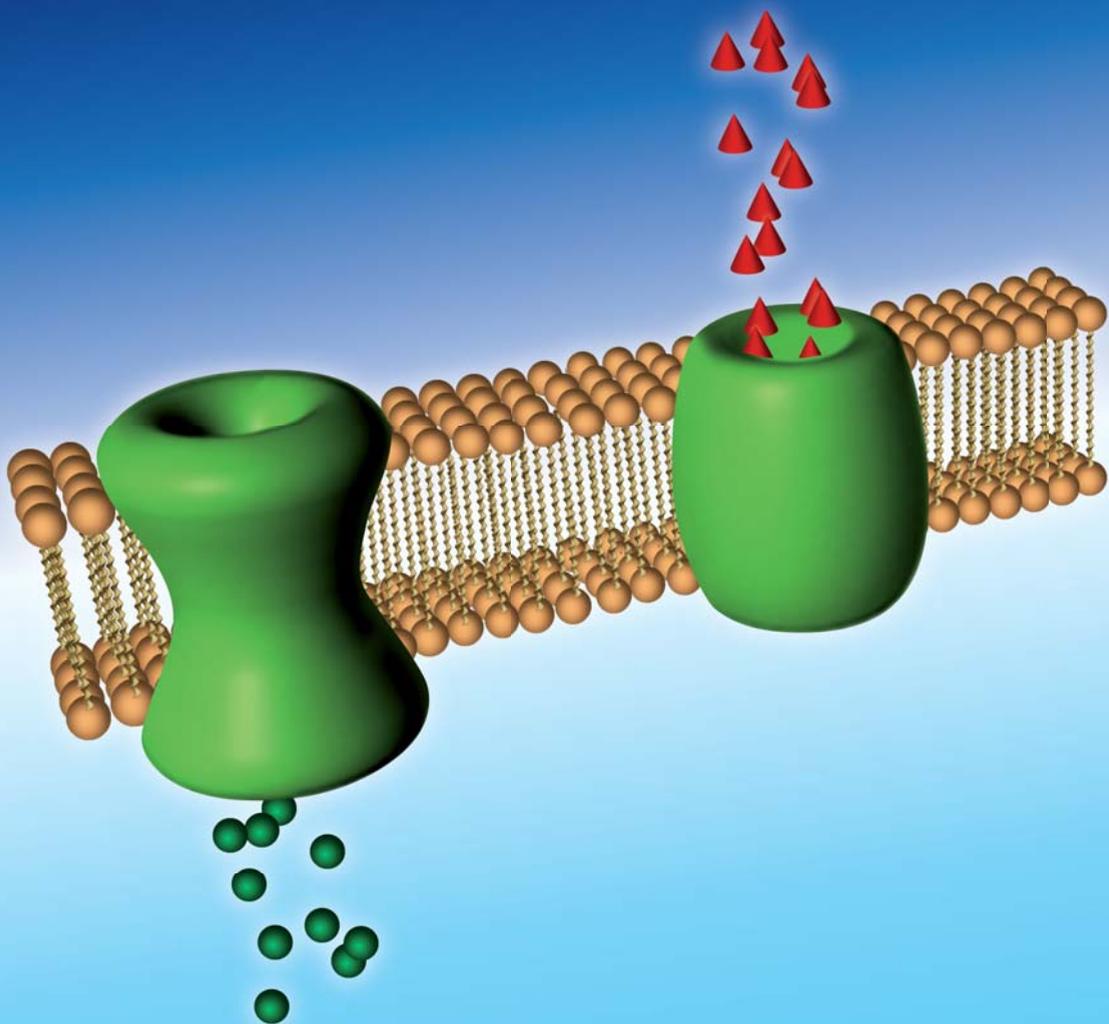


Resistencia a la Insulina



DR. JESUS ROCCA NACION

Editor científico

Primera edición: Lima, diciembre 2015

Diseño y diagramación: ART MAKER S.R.L. Telf : 4707050

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú N° 2015-17439

Merck Peruana S.A. ha apoyado de forma incondicional la publicación de este libro. Sin embargo, los contenidos y temática de la presente publicación son de total responsabilidad de los autores

Esta publicación podrá ser reproducida en su totalidad solo con autorización previa del editor científico. Podrá ser reproducida parcialmente previa autorización expresa de los autores, y dando el crédito a la fuente de origen.

Resistencia a la Insulina

Editor: Dr. Jesús Rocca Nación

AGRADECIMIENTO

Mi más sincero agradecimiento a todos los distinguidos colegas que colaboraron en la elaboración del presente libro. Sin su paciencia y dedicación no se hubiera obtenido tan importante obra, la cual estoy seguro será de suma utilidad para todos los médicos y profesionales de la salud en general que deseen conocer aspectos relevantes relacionados con la resistencia a la insulina.

Deseo también manifestar mi agradecimiento al Laboratorio Merck Serono Perú por su valiosa ayuda, sin la cual no hubiera sido posible hacer realidad este proyecto.

Para terminar, es importante también agradecer a mi familia por su apoyo incondicional: a Lidia, Lidia Isabel y Jesús Isaac, quienes son mi fortaleza.

Dr. Jesús Rocca Nación

EDITOR

Contenido

Prólogo	
Dr. Segundo Seclen Santisteban	6
De los autores.....	8
1/ Resistencia a la insulina: un enfoque general	
Dr. Rolando Calderón Velasco	10
2/ Valoración de la resistencia a la insulina	
Dr. Jaime Villena Chávez	18
3/ Factores ambientales y epigenéticos asociados a la resistencia a la insulina	
Dr. Helard Manrique Hurtado.....	31
4/ Dislipoproteinemias del síndrome de resistencia a la insulina	
Dr. Fausto Garmendia Lorena.....	36
5/ Hipertensión arterial asociada a la resistencia a la insulina	
Dr. Hugo Arbañil Huamán / Dr. Dante Gamarra González.....	47
6/ Riesgo Cardiovascular en el Síndrome de Resistencia a la Insulina	
Dr. Felix Medina Palomino.....	55
7/ Resistencia a la insulina y prediabetes	
Dr. Hector Valdivia Carpio.....	68
8/ Síndrome de ovario poliquístico asociado a la resistencia a la insulina	
Dr. Isaac Crespo Retes	85
9/ Enfermedad hepática grasa asociada a la resistencia a la insulina	
Dr. Jesus Rocca Nación	101
10/ Resistencia a la insulina en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad	
Dr. Jaime Pajuelo Ramírez	117
11/ Síndrome de resistencia a la insulina en la altura	
Dr. Oscar Castillo Sayán.....	134
12/ Resistencia a la insulina, diabetes y cáncer	
Dr. Miguel Pinto Valdivia.....	143
13/ Tratamiento del síndrome de resistencia a la insulina	
Dr. Patricio López Jaramillo	154

PRÓLOGO

Dados los grandes avances de la ciencia en el campo de la biología y la genética, es un gran reto escribir en pleno siglo XXI un libro sobre resistencia a la insulina.

La inmensa cantidad de artículos científicos aparecidos sobre el tema ligán esta alteración a enfermedades tan importantes como la diabetes mellitus tipo 2, la dislipidemia aterogénica, la hipertensión arterial, la enfermedad hepática grasa y el síndrome de ovario poliquístico, pero sobre todo a la enfermedad cardiovascular, principal causa de mortalidad en países desarrollados y en desarrollo como el nuestro.

Este libro se inicia con la introducción al mundo de la insulino-resistencia, describiendo la acción de la insulina como la hormona clave en la regulación de la homeostasis de la glucosa, en un proceso de retroalimentación entre la secreción de insulina y la sensibilidad a esta, el cual se ve alterado por el fenómeno de la insulino-resistencia, es decir, por la incapacidad de la insulina de facilitar la disposición de la glucosa en tejidos sensibles como el músculo, la grasa y el hígado. Este fenómeno es susceptible de ser cuantificado, para cuyo efecto se describen los métodos directos, como el *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico y el modelo mínimo de Bergman, e indirectos, como el HOMA-IR, utilizados más para la investigación científica, sin dejar de mencionar los marcadores bioquímicos empleados en la práctica médica, como la antropometría y el perfil lipídico.

El artículo que describe la interacción entre genes y ambiente para explicar la insulino-resistencia, parte de reconocer que los genes de supervivencia, heredados de nuestros antepasados para protegernos de los periodos de hambruna, han incrementado la tendencia a almacenar energía en el tejido adiposo abdominal, hipótesis conocida como el del “genotipo ahorrador”, que al ser extendida a la programación fetal para regular a largo plazo el metabolismo energético de los individuos, ha condicionado un “fenotipo ahorrador”. Este fenotipo, que es básicamente la capacidad de las personas hacia el ahorro de energía y la predisposición a la ganancia de peso, se ve “gatillado” en un ambiente de ingesta excesiva de alimentos de alto contenido calórico, como la “comida chatarra” y las bebidas azucaradas, y también por la reducción de la actividad física.

Esto explica la epidemia mundial de obesidad, ya que en menos de una generación, las tasas de obesidad en el adulto y en la población infantil han aumentado de forma abrumadora en todo el mundo. Los niños en Estados Unidos, por ejemplo, pesan en promedio cinco kilos más que hace treinta años, y uno de cada tres niños tiene ahora sobrepeso u obesidad. Nosotros no nos escapamos de esta epidemia. La Encuesta Demográfica y de Salud (ENDES 2013), realizada en mayores de 18 años, encontró una prevalencia de 33.8 % y 18.3 % de sobrepeso y obesidad respectivamente. Por su lado, la Encuesta Nacional de Hogares (ENAH 2009-2010) en niños de 5 a 9 años, mostró una prevalencia de 15.5 % y 8.9 % respecto de las condiciones señaladas; junto a cifras importantes de prevalencia de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial y diversos cánceres en hombres y mujeres, todos ellos relacionados con la insulino-resistencia.

La resistencia a la insulina se ha reconocido como un elemento patogénico central en el desarrollo de los principales factores de riesgo cardiovascular. En los últimos años se ha acumulado cuantiosa información respecto a la fisiología, la biología celular y la genética molecular, señalándola como factor etiopatogénico en la ocurrencia del síndrome metabólico, aunque algunas escuelas no comparten dicho concepto. Sin embargo, la dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridemia, colesterol HDL disminuido y LDL pequeñas y densas), la hiperglicemia, la hipertensión arterial, la disfunción endotelial, la inflamación crónica y las alteraciones de la coagulación, producto de una amplia acción pleiotrópica del hiperinsulinismo (marcador metabólico de insulino-resistencia), atraviesan factorialmente la ocurrencia de las enfermedades hipertensiva y coronaria, y aun de enfermedad cerebrovascular, como lo describen los autores en los artículos respectivos.

Este aumento del riesgo cardiovascular, el cual epidemiológicamente se ha constatado en las personas que padecen de enfermedades relacionadas con la insulino-resistencia, se ve magnificado por la presencia de estilos de vida nocivos, como las dietas no saludables y la inactividad física, los cuales llevan a una ganancia de peso y al empeoramiento de la insulino-resistencia, independientemente de la edad, la raza y el estado fisiológico.

Merece un comentario especial el comportamiento de la insulino-resistencia en poblaciones que viven en grandes alturas, abordado en uno de los artículos del presente libro. Existen estudios contundentes que demuestran una mayor sensibilidad de la insulina en la altura. Asimismo, epidemiológicamente, la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular es menor que en el nivel del mar, como lo demuestra el ENDES 2011. Sin embargo, no existen datos que demuestren que esto sea una protección en relación con la ocurrencia de enfermedad cardiovascular; más aún si los cambios nocivos de estilos de vida de esas poblaciones, favorecidos por la penetración de la industria alimentaria, nos está dando datos de prevalencias de obesidad y diabetes cercanas a las poblaciones de la costa, como lo muestra el estudio PERUDIAB realizado en 2012 por nuestra unidad.

Finalmente, respecto al tratamiento del síndrome de resistencia a la insulina, desde 1987 DeFronzo, y en 1992 Franssila-Kallunki, han demostrado con *clamps* de glucosa que la pérdida de peso a corto plazo, así como el ejercicio aeróbico, mejoran la sensibilidad a la insulina, por lo que deben constituirse en el denominador común del manejo de las enfermedades asociadas a la insulino-resistencia, sobre todo en la enfermedad cardiovascular. El uso de metformina, acarbosa y tiazolinedionas ha mostrado beneficios en la prevención de la diabetes, una de las enfermedades cuya etiopatogenia está dominada por la insulino-resistencia.

Al terminar de leer este libro, el lector ilustrado compartirá conmigo la felicitación al doctor Rocca por el esfuerzo realizado en la edición, así como a los otros doctores que escribieron magistralmente los artículos: Rolando Calderón, Jaime Villena, Helard Manrique, Fausto Garmendia, Hugo Arbañil, Dante Gamarra, Félix Medina, Héctor Valdivia, Isaac Crespo, el mismo Jesús Rocca, Jaime Pajuelo, Óscar Castillo, Miguel Pinto y el profesor Patricio López Jaramillo desde Colombia. ¡Un enhorabuena para la endocrinología peruana!

Dr. Segundo Seclén Santisteban
Endocrinólogo
Profesor principal de Medicina
Unidad de Diabetes, Hipertensión y Lípidos (UDHYL), Universidad Peruana Cayetano Heredia

DE LOS AUTORES

El doctor Rolando Calderón es endocrinólogo. Laboró en el hospital Arzobispo Loayza hasta 1980 y tuvo destacada labor como viceministro de Salud durante los años 1980 a 1982. Posteriormente fue endocrinólogo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) hasta el 2002. Asimismo, fue presidente de la Sociedad Peruana de Endocrinología. Actualmente labora como consultor en endocrinología en el INEN.

El doctor Jaime Villena es endocrinólogo y doctor en Medicina. Es pastpresidente de la Sociedad Peruana de Endocrinología y miembro de número de la Academia Nacional de Medicina. Su formación la hizo en la Universidad Peruana Cayetano Heredia, en donde es profesor de la Facultad de Medicina. Actualmente labora en el hospital Cayetano Heredia, en el cual ha sido tutor de residentes de la especialidad durante muchos años, así como asesor de múltiples trabajos de investigación.

El doctor Helard Manrique es el actual presidente de la Sociedad Peruana de Endocrinología. Realizó sus estudios de pregrado en la Universidad Nacional San Agustín de Arequipa y se especializó como endocrinólogo en la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Actualmente es endocrinólogo del hospital Arzobispo Loayza, en donde cumple labores asistenciales y de tutoría a los residentes de la especialidad.

El doctor Fausto Garmendia es endocrinólogo y médico internista. Realizó estudios de postgrado en diversas universidades de Alemania y en el Mount Sinai School of Medicine. Su larga labor asistencial la desarrolló en el Hospital Nacional Dos de mayo, en el cual fue jefe de Servicio de Endocrinología y luego del Departamento de Medicina Interna. Es doctor en Medicina y profesor principal de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. También es tutor de residentes e investigador permanente del Instituto de Investigaciones Clínicas de dicha universidad, donde además fue decano de la Facultad de Medicina. Ha recibido múltiples premios y distinciones relacionados con la especialidad.

El doctor Hugo Arbañil es endocrinólogo formado en la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Sus estudios de pregrado los realizó en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. El doctor Arbañil fue presidente de la Sociedad Peruana de Endocrinología y actualmente es jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Dos de Mayo. Es profesor de Endocrinología en la Universidad Particular de San Martín de Porres, así como tutor de residentes e investigador principal de múltiples estudios relacionados con la especialidad.

El doctor Dante Gamarra es endocrinólogo formado en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Realizó sus estudios de pregrado en la Universidad San Antonio Abad del Cusco y actualmente es endocrinólogo del Hospital Nacional Dos de Mayo. Tiene estudios de Maestría en Docencia e Investigación en la UNMSM y es profesor de Endocrinología en la Universidad Particular de San Martín de Porres. Es tutor de residentes y autor y coautor de múltiples estudios de investigación relacionados con la especialidad.

El doctor Félix Medina es cardiólogo formado en la Universidad Peruana Cayetano Heredia, y es profesor de Medicina en dicha casa de estudios, en donde también es coordinador de diversos cursos de pre- y postgrado. Labora como cardiólogo en el Hospital Cayetano Heredia, en el cual cumple labores asistenciales y de tutoría a residentes de dicha especialidad. Además, es doctor en Medicina e investigador en múltiples estudios relacionados con la especialidad.

El doctor Héctor Valdivia es endocrinólogo. Fue jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Dos de Mayo y pastpresidente de la Asociación Peruana de Diabetes. Es profesor principal de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, en donde ha sido tutor de residentes por muchos años, así como asesor de tesis y trabajos de investigación relacionados con la especialidad. Ha recibido múltiples premios y distinciones gracias a su labor destacada en la especialidad, como el Premio Hipólito Unanue en Medicina (1996), por sus investigaciones en la epidemiología de la DM1 y sus variantes genotípicas.

El doctor Isaac Crespo es endocrinólogo y doctor en Medicina. Fue director general de la Sanidad de la Fuerza Aérea del Perú, así como jefe del Servicio de Endocrinología de dicho hospital. Es past presidente de la Sociedad Peruana de Endocrinología y profesor principal de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Federico Villarreal. También ha sido docente en la universidad Particular de San Martín de Porres. Actualmente es director del Instituto de Endocrinología y Metabolismo en la ciudad de Lima. Cuenta con gran experiencia en el campo de las hormonas androgénicas.

El doctor Jesús Rocca es endocrinólogo formado en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Sus estudios de pregrado los realizó en la Universidad Nacional Federico Villarreal. Hizo su especialidad en el Hospital Nacional Dos de Mayo, en donde se desempeñó como endocrinólogo hasta el 2010, realizando labores asistenciales y de tutoría a residentes de la especialidad. También ha seguido estudios de Maestría en Educación en la Universidad Nacional Enrique Guzmán y Valle. Asimismo, realizó una pasantía en el Instituto de Salud del Niño en el Servicio de Endocrinología Pediátrica. Se ha desempeñado como profesor de endocrinología en diversas universidades de la capital y como asesor médico del Laboratorio Merck Serono en el área de Cardiometabólica. Ha sido editor científico del libro *Manual de diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo*. Actualmente labora como endocrinólogo en la Clínica Ricardo Palma.

El doctor Jaime Pajuelo es médico nutriólogo. Sus estudios de pregrado los realizó en la Universidad Nacional de Buenos Aires y los de postgrado en la Universidad Nacional de la Plata en Argentina. Fue médico asistente del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Dos de Mayo y tiene estudios de Maestría en Nutrición y en Salud Pública. Es profesor principal de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Es miembro permanente del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de la misma universidad y expresidente de la Sociedad Peruana de Nutrición. Ha realizado múltiples publicaciones y recibido muchas distinciones por sus investigaciones acerca de la obesidad y su repercusión metabólica.

El doctor Óscar Castillo es endocrinólogo formado en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) tanto en pre- como en postgrado. Fue becario por la Fundación Alexander von Humboldt, en la Universidad de Ulm, Alemania. Es pastpresidente de la Sociedad Peruana de Endocrinología y de la Asociación Peruana de Diabetes. Actualmente labora como endocrinólogo en el hospital Arzobispo Loayza y es profesor de Medicina de la UNMSM. Fue director del Instituto Nacional de Biología Andina y es miembro investigador permanente de dicha institución.

El doctor Miguel Pinto es endocrinólogo formado en la Universidad Peruana Cayetano Heredia y profesor de Medicina de dicha universidad. Es pastpresidente de la Asociación Peruana de Diabetes y actualmente labora como endocrinólogo en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, en donde es tutor de residentes y ha participado en muchos trabajos de investigación en el campo de la endocrinología. También es miembro del Comité Internacional del Comité de Educación Médica Continua de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos.

El doctor Patricio López Jaramillo es endocrinólogo y doctor en Medicina. Es director de Investigación, Desarrollo e Innovación Tecnológica y de la Clínica de Síndrome Metabólico, Prediabetes y Diabetes de Colombia. También es director de la Fundación Oftalmológica de Santander (FOSCAL) en el mencionado país. Es un reconocido endocrinólogo a nivel internacional y promotor de múltiples acciones en cuanto a prevención de enfermedades endocrino-metabólicas.

RESISTENCIA A LA INSULINA: UN ENFOQUE GENERAL

Dr. Rolando Calderón

INTRODUCCIÓN

Fue Himsworth quien en una época tan lejana como 1936 publicó en *Lancet*¹ un artículo titulado: “Diabetes mellitus, una diferenciación entre el tipo sensible a la insulina y el tipo insensible a la insulina”. Esto era una simple observación clínica, ya que en esa época no se contaba con métodos para medir la insulina en el plasma.

Recién en la década del 60, cuando ya se contaba con los radioisótopos, Yallow y Berson publicaron un artículo² en el que se demostraba claramente que los sujetos diabéticos segregaban una mayor cantidad de insulina que los sujetos normales (ver gráfico 1). Es claro que el concepto de resistencia a la insulina ya estaba presente en esos estudios, pero no se le había dado la importancia debida.

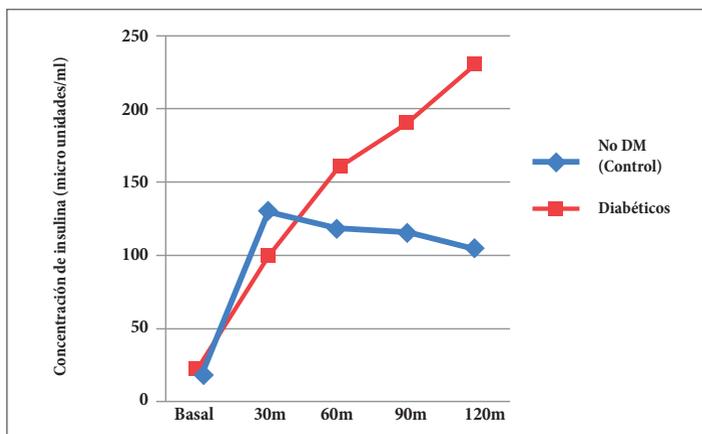


Gráfico 1. Concentración de insulina plasmática durante el test de tolerancia a la glucosa estándar con 100 g de glucosa en varios grupos de sujetos.

En 1968, Gerald Reaven y sus colegas de la Universidad de Stanford publicaron los primeros estudios que mostraron que la mayoría de sujetos “resistentes a la insulina son capaces de producir grandes cantidades de insulina a fin de compensar y forzar a la glucosa a entrar a la célula”, y que “si estos sujetos no pueden producir suficiente cantidad de insulina se convierten en diabéticos”.

Pero solo en 1988, en la ya famosa conferencia “*Bantig Lecture*” sobre el rol de la insulina en la enfermedad humana³, se usó por primera vez el término “síndrome metabólico”, que describía un grupo de anomalías caracterizadas por elevada presión arterial, obesidad abdominal (aumento de diámetro de la cintura), resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y dislipidemia (elevación de los triglicéridos y del colesterol LDL o “malo” y disminución del HDL o “colesterol bueno”).

Actualmente ya se la reconoce como una enfermedad y se le ha asignado el código IGD 9 277.1. Asimismo, se han agregado otras patologías como componentes del síndrome: los ovarios poliquísticos y la esteatohepatitis no alcohólica.

Al estudiar el síndrome, se debe tener en cuenta que la sensibilidad a la insulina varía ampliamente en la población en general⁴ y que cuando los individuos no pueden mantener el grado de hiperinsulinemia necesario para vencer la resistencia a la insulina, se desarrolla la diabetes tipo 2. Pero también se debe considerar que cuando las personas afectadas con resistencia a la insulina segregan suficiente insulina para no ser diabéticas, aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, es importante, desde el punto de vista clínico, descubrir y tratar a aquellos individuos que no tienen diabetes pero sí resistencia a la insulina.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que ni la resistencia a la insulina ni la concentración de esta en el plasma son los únicos reguladores de las anomalías metabólicas. La resistencia a la insulina no es en realidad una enfermedad en sí misma, pero afecta el riesgo de contraer otras enfermedades relacionadas con ella.

La mayoría de las personas con resistencia a la insulina tendrían al comienzo una glicemia menor de 110 mg/dl en ayunas. Pero la sospecha de esta resistencia aumenta cuando varía entre 110 y 125 mg/dl y cuando después de 2 horas de la ingestión de 75 g de glucosa se sitúa en un nivel mayor de 140 pero menor de 200 mg/dl⁵.

Debemos tener en cuenta que las concentraciones plasmáticas de ácido úrico son más altas en sujetos con resistencia a la insulina, lo cual se debe a una disminución en el aclaramiento renal del ácido úrico. Sin embargo, la concentración de ácido úrico no es un predictor muy sensible de la insulino-resistencia; en cambio, un nivel elevado de triglicéridos en el plasma y la disminución del HDL-c son hallazgos comunes en la resistencia a la insulina y son muy fuertes predictores.

En mi experiencia, estos hallazgos son frecuentes en pacientes con antecedentes familiares de diabetes y, a mi entender, constituyen una alteración metabólica precoz, debido al efecto de la resistencia a la insulina, lo que expondré posteriormente con mayor amplitud.

En los pacientes con resistencia a la insulina es frecuente encontrar hipertensión arterial, lo cual puede deberse a un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y a la retención renal de sodio, lo que aumenta el riesgo cardiovascular. Además, el incremento del estado protrombótico de estos pacientes puede explicarse por el aumento del inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI 1). Por otra parte, también se observa frecuentemente elevación de los niveles de fibrinógeno, que a mi modo de ver no ayuda mucho en el estudio clínico, pero si nos manifiesta, más bien, una inflamación de la pared de los vasos sanguíneos.

Ya hemos mencionado el aumento de los marcadores de inflamación, aspecto sobre el cual puede consultarse el excelente artículo de Schoelsen⁶. Quiero detenerme en el punto de la proteína C reactiva (PCR), la cual se utiliza como medida del estado inflamatorio y se la relaciona con la enfermedad cardiovascular⁷. El problema es el método de determinación, pues, si este no es exacto, no tiene ningún valor. Además, habría que establecer niveles poblacionales de PCR, lo que no es fácil de realizar. Posteriormente, ampliaremos el tema de las citoquinas inflamatorias y su papel en la resistencia a la insulina.

ROL DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Dada la importancia de los ácidos grasos en la etiopatogenia de la resistencia a la insulina y la posibilidad de utilizar su reducción como método de tratamiento, voy a comentar este aspecto.

Las concentraciones de ácidos grasos caen después de una comida que contiene carbohidratos, los cuales estimulan la salida de insulina de la célula beta. Los perfiles circadianos de la concentración de estos ácidos grasos muestran que la concentración mayor ocurre después de un ayuno nocturno.

En 1963, el entendimiento de la importancia de los ácidos grasos cambió cuando Randle⁸ anunció el ahora famoso ciclo *de Randle*. El autor sugirió que “las elevadas concentraciones de ácidos grasos estaban asociadas a severas anomalías en el metabolismo de los carbohidratos”.

La primera de estas anomalías era la resistencia a la insulina. Este concepto ha sido incorporado a la génesis del síndrome metabólico. Así, Eckel escribió en 2005 que “uno de los mayores contribuyentes de la resistencia a la insulina es una sobreabundancia de ácidos grasos circulantes”⁹.

Los ácidos grasos son el sustrato principal para la producción hepática de triglicéridos que viajan bajo la forma de VLDL. Además, alteran la función endotelial¹⁰ y aumentan la presión arterial, lo que los convertirían en marcadores importantes de enfermedad cardiovascular¹¹.

Se considera actualmente que la resistencia a la insulina está ligada a la acumulación de lípidos en otros tejidos, es decir, el llamado depósito ectópico de grasa. En el caso particular de la célula beta, esta acumulación

de grasa da lugar a fenómenos apoptóticos y la muerte prematura de la célula, lo cual agrava el problema¹².

De otro lado, ratones que carecen de receptores de insulina en la célula beta tienen defectos en la percepción del nivel de glucosa y presentan reducida la masa de células beta¹³. Además, se ha evidenciado un aumento del depósito de lípidos en los miocitos. Se discute si esta situación se debe a defectos en la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, pero lo evidente es que se produce resistencia a la insulina en los músculos¹⁴. Sin embargo, se debe hacer notar que la literatura sugiere que el nivel de ácidos grasos no aumenta en proporción a la masa grasa; por lo tanto, el corolario es que la lipólisis estaría disminuida¹⁵.

Las concentraciones de ácidos grasos son normalmente más altas en el estado de ayuno, a causa de la acción lipolítica de la insulina segregada en respuesta a la ingestión de carbohidratos. La concentración es más baja en el estado postprandial.

Esto nos hace suponer que la resistencia a la insulina puede existir en la obesidad sin elevación de los ácidos grasos, lo cual nos lleva a considerar el rol importante de las citoquinas procedentes del tejido adiposo: leptina, resistina, factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina⁶ y adiponectina¹⁶.

RESISTENCIA A LA INSULINA A NIVEL POSTRECEPTOR

En este contexto hay un aspecto muy interesante: la llamada resistencia a la insulina postreceptora, que se produce sobre todo en el hígado.

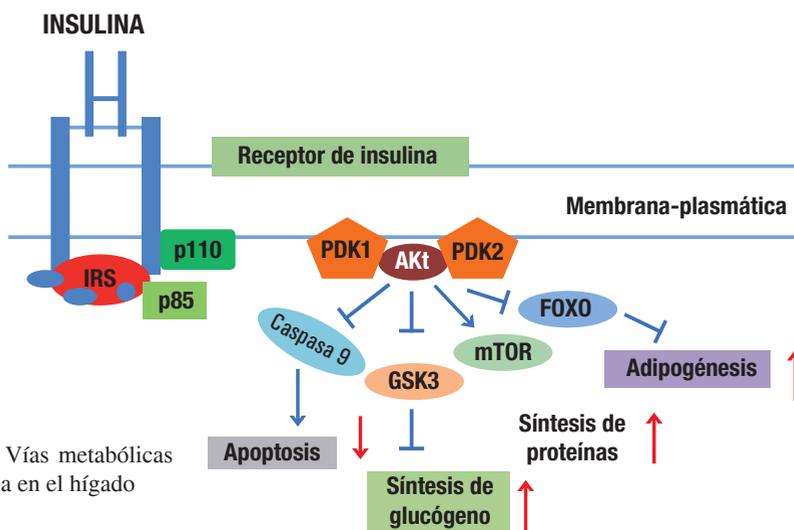


Gráfico 2. Vías metabólicas de la insulina en el hígado

La dislipidemia diabética se caracteriza fundamentalmente por la elevación de los triglicéridos y el descenso de los niveles de HDL-c, llamado también colesterol “bueno”. Esta situación está relacionada con la hiperinsulinemia, aun en ausencia de diabetes.

En una observación en ratones resistentes a la insulina, se vio que exhibían la no supresión de la gluconeogénesis, pero sí aumento de la lipogénesis hepática estimulada por la insulina, lo cual llevó a la conclusión de que había una resistencia a la insulina selectiva a nivel postreceptor. Esto se confirmó estudiando los ratones LIRKO (*liver insulin receptor knockout mice*), en los que hay niveles bajos de triglicéridos a pesar de la hiperglicemia y la hiperinsulinemia.

Estos hallazgos se comprobaron estudiando pacientes con defectos genéticos en el receptor de insulina, que tenían lípidos normales a pesar de la extrema hiperinsulinemia. La experiencia clínica indica que esta resistencia parcial es la forma prevalente de resistencia a la insulina¹⁷.

EL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Ya que el músculo esquelético es el sitio predominante de la captación de glucosa mediada por la insulina en el estado postprandial, daremos unos alcances sobre este punto.

Se calcula que el 80 % de la captación de glucosa se produce en el músculo¹⁸. Un hecho para tener en cuenta es que en el estado postabsortivo la mayor captación de glucosa se da en tejidos que son insensibles a la insulina (cerebro, eritrocitos y tejidos espláncnicos).

En el estado postabsortivo la captación de glucosa es contrarrestada primariamente por la producción hepática de glucosa, la cual regula la insulina. De igual forma, la síntesis de glucógeno es regulada por la enzima glucógeno-sintetasa, y la glucólisis por la piruvato-deshidrogenasa.

Se debe recordar que la alteración en la síntesis de glucógeno es uno de los defectos metabólicos más tempranos en la diabetes mellitus, y que el músculo esquelético es el sitio predominante de la síntesis de este sustrato.

La acción de la insulina es un proceso muy complejo que vale la pena sintetizarlo. El primer paso es la entrada de glucosa al interior de la célula. Esta acción, tanto en el tejido adiposo como en el músculo, se produce con la activación del sistema de transporte y con ello la entrada de moléculas de glucosa a la célula. Este proceso requiere de una serie de pasos relacionados con la fosforilación y defosforilación.

En el músculo, la unión de la insulina con su receptor lleva a la fosforilación de tres moléculas de tirosina. Después, el sustrato del receptor de insulina tipo 1 (IRS-1) se acerca a la membrana celular y es fosforilado en moléculas contiguas de tirosina. Este proceso lleva a la activación de la fosfatilinositol kinasa 3 (PIK-3) y de la subunidad catalítica (p 110), que aumenta la fosfatilinositol tipo 3,4,5 trifosfato, lo que resulta en la activación de la proteína kinasa 9 (también llamada AKT) y la fosforilación del AKT sustrato IGO, que facilita la traslocación del transportador de glucosa (GLUT 4) y la entrada posterior de la glucosa en la célula.

La glucosa es rápidamente fosforilada por la hexoquinasa II y dirigida a las vías oxidativas y no oxidativas; es esencial mantener esta cadena metabólica para así conservar la captación de la glucosa por parte del músculo¹⁹.

Como puede apreciarse, existen numerosas posibilidades de interferir con la acción de la insulina a nivel postreceptor. Además, se debe tener en cuenta, como se observa en el gráfico 2, que, aparte de la síntesis de glucógeno, hay otras vías metabólicas, como la síntesis de proteínas y la adipogénesis.

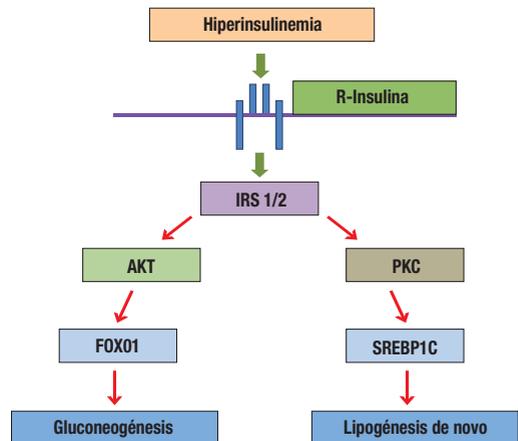
Se debe mencionar que en los diabéticos, al comienzo de la enfermedad, existe una elevada concentración de ácidos grasos, a pesar del estado de hiperinsulinemia, lo cual indica que también hay resistencia a la insulina en el adipocito. Se ha demostrado un incremento en la concentración intramiocelular de los lípidos en hijos de ambos padres diabéticos. Esta observación es muy importante, ya que el diacilglicerol y los ácidos grasos de cadena larga, así como las ceramidas, causan fosforilación de la serina en el receptor de la insulina, y estos procesos pueden relacionarse con resistencia a la insulina en el músculo. Cuando los hijos de padres diabéticos disminuyen la concentración plasmática de ácidos grasos, se observa mejoría en la sensibilidad a la insulina²⁰.

En el 2005, escribí en la revista *Diagnóstico* un comentario sobre las mitocondrias en relación con la diabetes mellitus²¹. Allí hice referencia a los antiguos estudios de Randle, los que demostraron que los ácidos grasos causan resistencia a la insulina porque el aumento en su oxidación produce elevados incrementos intracelulares de acetyl CoA y de citrato, los cuales inhiben la acción de enzimas comprometidas en la utilización de la glucosa.

Estudios posteriores utilizando resonancia magnética espectroscópica dieron a entender que la resistencia a la insulina se produciría por la acumulación de acyl CoA y diacilglicerol, y que este fenómeno se debería a defectos en la oxidación mitocondrial, lo cual llevaría a la disminución de la síntesis de adenosina trifosfato (ATP).

La interferencia se daría a través de la activación de la proteína quinasa C, la cual es el sustrato que fosforila el receptor de insulina, provocando su desintegración y la apoptosis de la célula beta. Para que la célula beta reconozca el estímulo de la glucosa, requiere la actividad oxidativa de las mitocondrias que llevan a la generación de ATP. Esta provoca un aumento de la relación ATP/ADP en la célula beta, lo cual se traduce en la inhibición del canal de potasio, lo que trae como consecuencia la apertura del canal de calcio, el cual permite a su vez la entrada de este mineral al interior de la célula y la posterior secreción de insulina.

Figura 3. Acciones de la insulina en el hígado



Cabe destacar que estudios recientes han demostrado que los hijos de padre y madre diabéticos tienen una reducida expresión de diversos genes mitocondriales relacionados con el metabolismo oxidativo.

Antes de dejar el tema de la célula beta, quisiera destacar el artículo pionero de Matchinsky sobre activadores de la glucocinasa como tratamiento de la diabetes mellitus. Este autor publicó en el 2011 un artículo sobre una nueva droga, piraglitatin, la cual activaría la glucocinasa²².

Sin embargo, recientemente se ha demostrado que pequeños incrementos de la palmitoilcarnitina pueden, a su vez, impedir la síntesis de ATP en las mitocondrias, lo cual invita a preguntarnos: ¿Qué alteración ocurre primero? ¿La disfunción mitocondrial o el exceso de ácidos grasos?

HORMONAS Y CITOQUINAS DEL TEJIDO ADIPOSO

Debido al importante rol que juegan las citoquinas y hormonas provenientes del tejido adiposo, principalmente en la resistencia a la insulina en el hígado, no es de extrañar que en un futuro muy próximo sean blancos terapéuticos en la diabetes mellitus tipo 2.

La obesidad es un factor de riesgo mayor tanto para la resistencia a la insulina como para la diabetes tipo 2. El tejido adiposo está considerado en los momentos actuales como un verdadero órgano endocrino que segrega varias citoquinas: adiponectina, leptina, resistina, factor de necrosis tumoral y la interleuquina 6. Asimismo, se ha demostrado que estos factores pueden ser el nexo a nivel molecular entre el incremento de la adiposidad y la alteración de la sensibilidad a la insulina.

Un ejemplo de ello es la adiponectina, que es una proteína producida exclusivamente por los adipocitos y tiene una relación inversa con la resistencia hepática a la insulina²³. Su acción más importante es suprimir la gluconeogénesis hepática y, por ende, disminuir la salida de glucosa hacia la circulación sanguínea.

Se ha relacionado la adiponectina con la acción de la tiazolidinedionas, ya que juega un rol en la regulación de la ingestión de alimentos, así como del metabolismo energético, del metabolismo de los lípidos y de otras vías metabólicas. Se sabe que el nivel de adiponectina está disminuido en los pacientes con obesidad central, y que existe una relación entre el nivel de leptina y la sensibilidad a la insulina en estos pacientes²⁴.

Se asocia a la resistina —una hormona del tejido adiposo descubierta en el año 2001— con la resistencia a la insulina. Esa hormona se produce principalmente en los adipocitos, pero también se sintetiza en otros órganos, como los islotes pancreáticos, porciones de la pituitaria y el hipotálamo. Cabe resaltar que se produce también en los macrófagos y parece estar envuelta en el reclutamiento de otras células del sistema inmune, así como en la secreción de factores proinflamatorios en humanos²⁵. En ratones tratados con una inmunoglobulina antiresistina, estos muestran bajos niveles de glucosa debido a la reducción de la producción hepática de glucosa²⁶.

La interleuquina 6 (IL 6) es segregada por muchos tipos de células: fibroblastos, células endoteliales, miocitos y una variedad de células endocrinas. El tejido endocrino contribuye con el 10 al 35 % de toda esta producción. Por otra parte, también se ha implicado a la IL 6 en la resistencia hepática a la insulina.

En hepatocitos de ratones a los cuales se administró IL-6 se encontró disminución de las señales del receptor de insulina y de la síntesis de glucógeno. Su efecto sobre la sensibilidad a la insulina es incierto y parece que está relacionado con su concentración en forma aguda o crónica.

Por otra parte, el factor de necrosis tumoral α (FNT α) es una citoquina proinflamatoria que se produce fundamentalmente en los macrófagos y linfocitos. Se relaciona con condiciones patológicas como la obesidad, la insuficiencia cardíaca congestiva y la resistencia a la insulina²⁷. Se ha propuesto que el FNT α es el ligando entre la obesidad y el desarrollo de la resistencia a la insulina.

La terapia anti-FNT ha demostrado que atenúa la resistencia a la insulina. Cabe destacar que el FNT α es un importante biomarcador para predecir la resistencia a la insulina durante el embarazo. Su acción en el hígado parece producirse a través de la fosforilación del sustrato del receptor de insulina, en los residuos de serina. Sin embargo, la infusión de anticuerpos contra el FNT α no altera la sensibilidad a la insulina.

Puesto que actualmente muchos pacientes con artritis reumatoide toman bloqueadores del FNT α , sería interesante medir la resistencia a la insulina en estos pacientes.

ACCIONES DE LA INSULINA EN EL CEREBRO

Finalmente, para terminar esta introducción en el tema de la resistencia a la insulina, no puedo dejar de mencionar las acciones de la insulina en el cerebro.

Los núcleos hipotalámicos, principalmente el núcleo arcuato y el periventricular, muy conocidos en los estudios sobre obesidad, reciben numerosos estímulos de las adipocinas, principalmente de la leptina, la adiponectina y la resistina, así como de los ácidos grasos que regulan su acción, pero también hay señales derivadas de la misma insulina.

Experimentos realizados hace muchos años²⁸ demostraron que la infusión intracerebral de insulina reduce la ingestión de alimentos y el peso corporal en monos.

Los receptores de insulina están ampliamente distribuidos en el cerebro. La insulina cruza la barrera hematoencefálica a través de un mecanismo de transporte, aunque se ha sugerido que se sintetiza en el cerebro.

Se ha presentado evidencia de que la insulina puede modular la expresión de los neuropéptidos envueltos en la ingestión de alimentos y también puede influenciar en la glucohomeostasis vía conexiones del sistema nervioso central que regulan la producción hepática de glucosa, la síntesis de glucógeno en el músculo esquelético y el metabolismo de la grasa en los adipocitos²⁹.

La leptina reduce la ingestión de alimentos y aumenta la oxidación de los lípidos y también la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos. En ratones en los que se bloquea el receptor de insulina, estos desarrollan intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina³⁰.

Parece ser que la dieta, más que la misma obesidad, juega un rol sumamente importante en la inducción de la resistencia central a la insulina³¹. Esta última afirmación nos lleva a una reflexión: ¿No estaremos diagnosticando muy tarde la resistencia a la insulina? ¿No sería preferible diagnosticarla cuando todavía el paciente está en la fase de sobrepeso?

Finalmente, en el año 2011 publiqué en la revista *Diagnóstico* el artículo “¿Es la enfermedad de Alzheimer la diabetes mellitus tipo 3?”³², con base en las numerosas publicaciones que relacionan el metabolismo de los carbohidratos en el cerebro con esa enfermedad. La denominé “tipo 3” porque en este problema también coexisten la disminución en la producción de insulina y la resistencia a la insulina, que es precisamente el tema de este libro.

Referencias bibliográficas:

1. Himsworth H. Diabetes mellitus a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet*. 1936; 1: 127-130.
2. Yallow RS, Berson S. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J of Clin Invest*. 1960; 39: 1157-1175.
3. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.
4. Yenikomshian H, Gerantoni M, Abbasi F, Reaven G. Relationship between several surrogate estimates of insulin mediated glucose disposal in 490 healthy volunteers. *Diabetes Care*, 2000, 23; 171-175.
5. American Diabetes Association Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002; 25 (suppl 1): 321-324.
6. Shoelsen S. Inflammation and insulin resistance. *J of Clin Invest*. 2006; 116: 1793-1801.
7. Ridker P. C-Reactive Protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J of Med*. 2005; 352: 20-28.
8. Randle P, Garland P, Hales C, Newsholme E. The glucose fatty acids cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetesmellitus. *Lancet*. 1963: 1: 785-788.
9. Eckel R, Grundy S, Zimmet P. The Metabolic Syndrome. *Lancet*. 2005; 365: 1415-1428.
10. Steinberg H, Paradisi G, Hook J. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production. *Diabetes*. 2000; 49: 1231-1238.
11. Pilz S, Scharnagl H, Tisza B. Plasma free fatty acid are independently associated with all cause and cardiovascular mortality in subjects with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2542-2547.
12. Wang X, Li H, De Leo D. Gene and protein kinase expression. Profile of reactive oxygen species associated lipotoxicity in the pancreatic beta cell. *Diabetes*. 2004; 53: 129-147.
13. Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic beta cell failure. *J Clin Invest*. 2006; 116:1756-1760.
14. Kelley D. Skeletal muscle fat oxidation: timing and flexibility are everything. *J Clin Invest*. 2005; 115: 1699-1702.
15. Mc Quaid S, Hodson L, Neville M. Down regulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes*. 2011; 60: 47-55.
16. Shoelsen S. Inflammation and insulin resistance. *J of Clin Invest*. 2006; 116: 1793-1801.
17. Semple R, Sleight A, Murgatroyd P. Post receptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. *J Clin Invest*. 2009; 119: 315-322.
18. De Fronzo R, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 3157-3163.
19. Krook A, Bjornhol M, Galuska D. Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2000; 49: 284-292.
20. Bajaj M, Surzamorukul S, Kashjap S. Sustained reduction in plasma fatty acid concentration improves insulin action without altering plasma adipocytokins levels in subjects with strong family history of type 2 diabetics. *J Clin Endocrinol*. 2004; 89: 4649-4655.
21. Calderón R. Mitocondrias y diabetes mellitus. *Diagnóstico (Perú)*. 2005; 44: 186-187.
22. Matchinsky F, Zelent B. Glucokinase activators for diabetes therapy. *Diabetes Care*. 2011 mayo; 34, (Suppl 2): 236-243.

23. Liu Y, Michael M, Kash S. Deficiency of adiponectin receptor 2 reduces diet induced insulin resistance but promotes type 2 diabetes. *Endocrinology*. 2007; 148: 683-692.
24. Wang J, Obici S, Morgan K. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes*. 2001; 50: 2786-2791.
25. Musc E, Obici S, Bahnots. Role of resistin in diet induced hepatic insulin resistance. *J of Clin Invest*. 2004; 114: 232-239.
26. Bastard J, Maachi M, Van Nhieu J. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocr and Metab*. 2002; 87: 2084-2089.
27. Rask Madsep G, Domínguez H, IhLeman N. Tumor necrosis factor alfa inhibits insulin stimulating effect on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation*. 2003; 108: 1815-1821.
28. Woods S, Lotter E, Mckay L, Porte D. Chronic intracerebroventricular infusión of insulin reuces food intake and body weight of baboons. *Nature*. 1979; 282: 503-505.
29. Koch L, Wunderlich F, Seibler J. Central insulin action regulates peripheral glucose and fat metabolism in mice. *J Clin Invest*. 2008; 118: 2132-2147.
30. Brunning J, Gautam D, Burks D. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*. 2000; 289: 2122-2125.
31. Wang J, Obici S, Morgan K. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes*. 2001; 50: 2786-2791.
32. Calderón R. ¿Es la enfermedad de Alzheimer la diabetes mellitus tipo 3? *Diagnóstico (Perú)*. 2001; 501.

VALORACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Dr. Jaime Villena

INTRODUCCIÓN

Quince años después del descubrimiento de la insulina, Harold Himmswoth¹ comunicó una interesante observación referente a que no todos los pacientes diabéticos tenían la misma respuesta a la insulina, pues unos eran sensibles y otros resistentes a la acción de esta hormona.

En 1947, Vague² describió en Francia el dimorfismo sexual de la obesidad, y en 1956, la asociación de la forma masculina con alteraciones metabólicas³. Con el descubrimiento del radio inmuno ensayo para la insulina, Yallow y Berson⁴ reportaron que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el nivel sérico de insulina no solo estaba presente, sino también incrementado.

En 1962, Neel⁵ lanzó la teoría del gen ahorrador en diabetes, en la cual se sostiene que en condiciones de escasez de ingesta energética, se seleccionan genes que también incrementan la posibilidad de diabetes en condiciones favorables, y se postula que el mediador podría ser la insulina. Posteriormente se vio que la resistencia a la insulina es el evento primario, y la hipersinsulinemia uno posterior⁶.

En 1966, Welborn y colaboradores⁷ observaron niveles mayores de insulina en sujetos con hipertensión arterial esencial, y posteriormente, en 1970, Shen y colaboradores⁸ demostraron la presencia de resistencia a la insulina en diabetes tipo 2 (DM2) y en pacientes con intolerancia a la glucosa (ITG).

En 1976, Kahn⁹ asoció la presencia de acantosis nigricans a la resistencia a la insulina, basado en los casos congénitos con esta patología. En 1980, señaló que la alteración principal radica en el receptor de insulina¹⁰. Años más tarde, en 1985, Modan¹¹ describió la presencia de hipersinsulinemia en pacientes con hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa y obesidad.

SÍNDROME METABÓLICO

En 1988¹², Reaven destacó la importancia de la resistencia a la insulina en la patología humana, proponiendo la definición del síndrome X con base en la resistencia a la insulina, la hipersinsulinemia, la intolerancia a la glucosa, la hipertrigliceridemia, la disminución de colesterol HDL y la hipertensión arterial, que confieren un mayor riesgo de diabetes y enfermedad coronaria. A esta constelación, posteriormente le agregó la hiperuricemia, el incremento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y la elevación de partículas de LDL pequeñas y densas¹³.

Posteriormente se refirió a este síndrome como el “cuarteto de la muerte”¹⁴, síndrome de resistencia a la insulina¹⁵ y síndrome cardiovascular dismetabólico¹⁶. Finalmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo definió como síndrome metabólico (SM)¹⁷. Fue esta institución también la que dio las pautas iniciales para definirlo operativamente¹⁷. El diagnóstico operativo ha sufrido variaciones en estos últimos 16 años (ver tabla 1). Tanto la OMS como el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), la Asociación Americana de Endocrinólogos clínicos (AACE) (que lo denomina síndrome de resistencia a la insulina) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF)²², inciden en que la resistencia a la insulina valorada directa o indirectamente a través del perímetro abdominal es un requisito *sine qua non* para el diagnóstico. El *Adult Treatment Panel III* (ATP III) del 2001 y 2004, y posteriormente la definición armonizada del síndrome metabólico (2009), en la cual participaron IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO, no consideran indispensable este criterio ni más importante que los otros factores de riesgo, teniendo sí que usarse un valor determinado para cada etnia.

La IDF propone, hasta que se tengan valores determinados para América Central y del Sur, un perímetro abdominal para mujeres mayor de 80 cm y en varones mayor de 90 cm. En el estudio GLESMO realizado por Aschner y colaboradores²⁴, que incluyó cinco países de Latinoamérica, México, El Salvador, Colombia

Tabla 1
Evolución de los Criterios Diagnósticos del Síndrome Metabólico

	OMS 1998 ¹⁷	EGIR 1999 ¹⁸	ATP III 2001 ¹⁹	AACE 2003 ²⁰
Requiere	Diabetes, ITG, GAA o resistencia a la insulina (Cuartil superior de un índice de insulinoresistencia en normales)	Resistencia a la insulina (Cuartil superior de insulina o un índice de insulinoresistencia en normales)		IMC ≥ 25 o Cintura > 94 cm en hombres, > 80 cm en mujeres o alto riesgo de insulinoresistencia*
Más	≥ 2 de los siguientes criterios:	≥ 2 de los siguientes criterios:	≥ 3 de los siguientes criterios	≥ 2 de los siguientes criterios:
	<ul style="list-style-type: none"> • IMC > 30 cintura/cadera > 0.90 en hombres y > 0.85 en mujeres • Triglicéridos ≥ 150 mg/dl • HDL colesterol < 35 mg/dl en hombres y < 39 mg/dl en mujeres • Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg • Albuminuria > 20 μg/min o > 20 mg/g de creatinina urinaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Cintura > 94 cm en hombres o > 80 cm en mujeres. • Glucemia ≥ 110 mg/dl • Triglicéridos ≥ 150 mg/dl • HDL colesterol < 40 mg/dl • Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> • Cintura abdominal > 102 cm y > 88 cm en mujeres • Glucemia ≥ 110 mg/dl • Triglicéridos ≥ 150 mg/dl • HDL colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres • Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucemia 110-125 • Glucemia a 2 horas post carga: 140 - 200 mg/dl • Triglicéridos ≥ 150 mg/dl • HDL colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres • Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg * Factores de riesgo para insulinoresistencia • Diagnóstico de ECV, HTA, ovario poliútrico, esteatosis hepática no alcohólica, acantosis nigricans • Historia familiar de ECV, DM2, ECV • Historia de diabetes gestacional o ITG
	ATP III 2004 ²¹	IDF 2005 ²²	IDF, AHA, NHLBI, WHF, IASO, IAS 2009 ²³	
Requiere		Europeos: Cintura > 94 cm en hombres y > 80 cm en mujeres. China, América del Sur: Cintura > 90 cm en varones y > 80 cm en mujeres.		<ul style="list-style-type: none"> • Etnia no caucásica • Sedentarismo • Edad > 40 años • IMC ≥ 25 • Cintura > 94 cm en hombres, > 80 cm en mujeres
Más	≥ 3 de los siguientes criterios	≥ 2 de los siguientes criterios:	≥ 3 de los siguientes criterios:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres • Glucemia ≥ 100 mg/dl o en Tto. • Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o en Tto. • HDL colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres. • Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o en Tto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucemia ≥ 100 mg/dl o DM tipo 2 • Triglicéridos en suero ≥ 150 mg/dl o en Tto. • HDL colesterol < 40mg/dl en hombres y < 50mg/dl en mujeres • Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o en Tto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cintura incrementada (específica para etnia y el país). • Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o en Tto. • HDL colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 50mg/dl en mujeres. • Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o en Tto. • Glucemia ≥ 100 mg/dl o en Tto. 	

[IMC: índice de masa corporal (kg/m²); ITG: Intolerancia a la glucosa; GAA: Glucosa anormal de ayunas; DM: Diabetes; HTA: Hipertensión arterial, ECV: Enfermedad cardiovascular, Tto: tratamiento]

y Paraguay, tomando en cuenta el área de tejido adiposo visceral (ATAV) por tomografía computarizada ≥ 100 cm² y relacionándola con la cintura abdominal, concluyeron que en América Latina los puntos de corte son muy similares entre hombres y mujeres, y considerablemente más altos que los establecidos para las poblaciones de Asia, en particular en mujeres, proponiendo un punto de corte de 94 cm en los hombres, y en las mujeres entre 90 y 92 cm. La Sociedad Peruana de Endocrinología, en una publicación de Consenso²⁵, determinó para la población peruana un punto de corte de 90 cm para mujeres, y 94 cm para varones.

Puesto que la mayoría de estudios han tomado como referencia los criterios del ATP III, se recomienda utilizar para fines de investigación los puntos de corte para perímetro abdominal propuestos por él para fines comparativos y, adicionalmente, los puntos de corte para cada etnia en particular.

La mayoría de pacientes diagnosticados con síndrome metabólico tendrán resistencia a la insulina. McLaughling y colaboradores encontraron que el 78 % de pacientes con SM eran resistentes a la insulina²⁶. Entre el 31 y 48 % de pacientes resistentes a la insulina cumplen los criterios para SM del ATP III^{26, 27}. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del SM para resistencia a la insulina es entre 20-46, 92-93 y 50-76 %, respectivamente^{27, 28}. Aunque se ha cuestionado la utilidad del diagnóstico de síndrome metabólico²⁹, diversos estudios y metaanálisis muestran que los pacientes diagnosticados con este síndrome tienen un incremento del riesgo cardiovascular entre 1.5 y 1.8 veces, un riesgo tres veces mayor de diabetes mellitus^{30, 32}. Las personas con tres características del síndrome metabólico presentan nueve veces más riesgo de diabetes que aquellos que no tienen ninguna, y los que muestran de cuatro a cinco alteraciones, presentan un riesgo veinte veces mayor²⁷.

El diagnóstico de síndrome metabólico es fácil de realizar en la oficina de cualquier médico e individualiza a la persona con mayor riesgo cardiometabólico, permitiendo una intervención precoz en cambios de estilo de vida y farmacoterapia en algunos casos.

VALORACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Un índice de resistencia a la insulina puede definirse como una medición cuantitativa del efecto biológico de la insulina endógena o exógena en relación con el nivel de glucosa sanguínea³³. Para esto, se cuenta con los siguientes métodos:

1. Métodos directos

A. *Clamp* euglicémico hiperinsulinémico. Propuesto por DeFronzo en 1979, es el estándar de oro para la medición de la resistencia a la insulina³⁴. En este procedimiento la insulinemia se incrementa agudamente a un nivel de 100 uUI/ml, y el nivel de glucosa basal se mantiene constante mediante una infusión continua de glucosa. Al alcanzarse el estado estable, la infusión de glucosa necesaria para mantener el nivel basal es similar a la captación de glucosa por los tejidos corporales, y es un reflejo de la sensibilidad a la insulina exógena. Se calcula el valor M, que es la tasa de aclaramiento de glucosa (GDR).

Stern y colaboradores³⁵, analizando los resultados de más de 2000 personas, de Europa, San Antonio e indios Pima, encontraron que la GDR tiene una distribución bimodal, y que un valor menor de 28 mg/kg de masa magra/min, identifica a los sujetos con resistencia a la insulina. Asimismo, Tam y colaboradores³⁶, usando una infusión de insulina de 120 unidades/m² de superficie corporal, encontraron que el 75 % de sujetos con un valor de GDR menor de 4.3 mg/min /kg de peso, eran resistentes a insulina.

Este no es un método adecuado para la práctica diaria; requiere de un protocolo validado, de cierto soporte técnico y experiencia en su utilización.

B. Muestreo frecuente durante el test de tolerancia endovenoso a la glucosa (FSIVGTT) usando el método de modelo mínimo de Bergman

El modelo mínimo del metabolismo de la glucosa es un modelo compartamental que sintetiza en dos ecuaciones de primer grado el comportamiento de la glucosa durante una situación dinámica, como es la inyección intravenosa de glucosa. En este método se inyecta una carga de glucosa endovenosa (300 mg/kg de peso corporal) y se toman muestras seriadas para glucosa e insulina. Estos valores se analizan mediante un programa computarizado MINMOD. Este método es equivalente al *clamp* euglicémico hiperinsulinémico³⁸. Ha sido modificado luego administrando un bolo de insulina regular de 0.04 U/kg de peso corporal a los 20 minutos, y reduciendo la frecuencia de muestreo de 33 a 11 veces, a los 2, 4, 8, 19, 22, 30, 40, 50, 70, 90 y 180 minutos después del bolo³⁹.

Se obtiene el índice de sensibilidad a la insulina (SI). El valor varía en las diferentes etnias, siendo en promedio 0.000756 min⁻¹.uU⁻¹.ml⁻¹ en hombres blancos; 0.000561 en mujeres; 0.000240 en ancianos; 0.000406 en americanos mexicanos; 0.000230 en obesos, y 0.0000061 en diabetes tipo 2. Esto significa, en el caso de los varones, que un incremento en 100 uU/ml de insulina plasmática aumentará el recambio fraccional de glucosa en su espacio de distribución en 7.5 %.

Utilizando este método encontré⁴⁰ que en trece varones jóvenes de la ciudad de Cerro de Pasco (4338 m.s.n.m.) el índice de SI fue mayor que el hallado en trece varones de semejante índice de masa corporal del nivel del mar: 0.0011.51 ± 5.5 min⁻¹.uU⁻¹.ml⁻¹ vs. 0.0006.9 ± 3.5, respectivamente (p=0.0289). Este método es factible de realizar en nuestro medio.

C. Test de supresión con insulina. Este método usado por G. Reaven en sus investigaciones^{41, 42}, consiste en la infusión continua de acetato de octreotide (0.27 µg/m²/min) para bloquear la secreción endógena de insulina (en la versión original se usaba propanolol + epinefrina), insulina (32 mU/ m²/ min) y glucosa (267 mg/m²/min) por 180 minutos. Se toman muestras de sangre cada 30 minutos

hasta los 150 minutos para monitorear la glucosa y luego cada 10 minutos hasta los 180 minutos para medir insulina adicionalmente. La medición de la glucosa los últimos 30 minutos en estado estable (SSPG) es una medida de la sensibilidad tisular a la insulina exógena. Los que tienen valores mayores tienen resistencia a la insulina. En un estudio de 15 sujetos no diabéticos, la mediana de SSPG fue de 6.7 mmol/L con un rango intercuartil de (5.1, 9.8). Tiene una alta correlación (inversa) con el *clamp* euglicémico hiperinsulinémico⁴³.

2. Métodos indirectos: estimadores o subrogados de la resistencia a la insulina

Estos métodos precinden de la infusión de glucosa o insulina. Pueden estimarse de una sola muestra de glucosa o de los resultados de la prueba de sobrecarga oral a la glucosa. Estos índices se basan en la determinación de insulina plasmática y son menos confiables en personas con diabetes mellitus descompensada y ancianos, así como en situaciones en las cuales la reserva pancreática de insulina está disminuida³³.

Los principales índices se resumen en la tabla 2.

Tabla 2
Índices estimadores de la resistencia a la insulina

Índices de ayuno	
Índice ^(referencia)	Fórmula
Insulina plasmática	Determinación directa (uU/ml)
Recíproca de la insulina ⁴⁵	1/Insulina de ayuno (mU/)
Raynaud ⁴⁶	40/Insulina (uU/ml)
Glicemia de ayuno / Insulina de ayuno (FGIR) ⁴⁷	Glucemia(mg/dl)/Insulina (mU/l)
QUICKI ⁴⁸	1/[log insulina de ayuno (uU/ml) + log glucemia de ayuno (mg/dl)]
HOMA-IR1 ⁴⁹ HOMA-IR2	[Glucemia de ayuno (mg/dl) x 18] x Insulina de ayuno (mU/l) /22.5 Programa informático Disponible en http://homa-calculator.software.informer.com/
Índices derivados del test de sobrecarga oral a glucosa	
Índice ^(referencia)	Fórmula
ISI (compuesto). Matsuda ⁵⁰	10,000/[Glucosa basal(mg/dL) × Insulina basal(μU/mL)] × [Glucosa promedio × insulina promedio]] ⁻² Programa informático disponible en http://mmatsuda.diabetes-smc.jp/MIndex.html
ISI (glicémico) ⁵¹	2/[(Area de insulina × Area de glucosa) + 1]

[QUICK: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index. ISI: Índice de sensibilidad a la insulina]

La medición de insulina plasmática sería el estimador más fácil de obtener y usar. Efectivamente, es un buen marcador de resistencia a la insulina en sujetos no diabéticos. Un valor de ≥ 20.7 uUI/ml indica resistencia a la insulina, corroborado con el *clamp* euglicémico²⁶ con una sensibilidad y especificidad de 84.9 % y 78.7 %, respectivamente²⁶. En otro estudio, un valor de ≥ 16 uUI/ml tiene una sensibilidad de 68 % y especificidad de 85 % para detectar resistencia a la insulina, corroborado por el test de supresión de insulina (SSPG)⁴⁴. En un estudio adicional la insulina plasmática de ayuno tuvo un $r = 0.61$, $p = 0.001$, con el SSPG del test de supresión de insulina⁵².

Lamentablemente, el ensayo para la determinación de insulina no está estandarizado, sino que varía entre los diferentes laboratorios, y por radioinmunoensayo se incluye en la determinación proinsulina^{33, 53}.

El logaritmo de la recíproca de la concentración de insulina tiene una correlación de 0.88 con el índice de sensibilidad a la insulina calculado por el método de Bergman⁴⁵. El índice de Raynaud, usado en personas no diabéticas, presenta un $r = 0.88$ con el índice de sensibilidad a la insulina calculado con el método de Bergman⁴⁶.

La relación glucosa/insulina se ha usado en mujeres blancas con ovario poliquístico. Tiene una correlación de 0.73 con el SI del método de Bergman. Un valor < 4.5 tiene una sensibilidad de 95 % y especificidad de 84 % para el diagnóstico de resistencia a la insulina determinado por este último método⁴⁷.

El índice Quicki desarrollado en sujetos normales y diabéticos tiene un $r = 0.73$ con el índice de sensibilidad calculado con el *clamp* euglicémico hiperinsulinémico⁴⁸. De los índices de ayuno es uno de los que tiene menor variabilidad y mayor correlación con el test de Matsuda⁵⁴.

El índice de HOMA-IR es uno de los más usados y de mayor utilidad en no diabéticos⁵³. Tiene un $r = 0.88$, $p < 0.0001$, con respecto al IS del *clamp*⁴⁹, aunque otros estudios muestran una correlación entre 0.33 y 0.60 con el SSPG del test de supresión de insulina⁵³.

Stern y colaboradores encuentran un punto de corte de 4.65 para el HOMA-IR como indicativo aislado de resistencia a la insulina diagnosticada por el test de supresión de insulina, y de 3.60 si se asocia a un IMC > 27.5 kilogramos por metro cuadrado³⁵. Tam y colaboradores³⁶ encuentran un punto de corte de 5.9 para el HOMA-IR, para el diagnóstico de resistencia a la insulina. En el estudio de los descendientes de la cohorte de Framingham, los sujetos no diabéticos que tenían un HOMA-IR en el cuartil superior tuvieron mayor riesgo de infarto de miocardio y enfermedad cardíaca coronaria⁵⁵. Se cuenta con una versión que utiliza un programa computarizado (HOMA2), el cual incorpora secreción de proinsulina y permite usar cualquier ensayo para insulina y corrige por pérdida urinaria de glucosa, lo cual hace que se pueda utilizar en casos de hiperglicemia^{56, 57}.

De los índices derivados del test de tolerancia a la glucosa, el de Matsuda es uno de los más utilizados⁵⁰. Tiene un $r = 0.77$ con el *clamp* euglicémico hiperinsulinémico. Un valor menor de 2.5 es indicativo de resistencia a la insulina. Para una mayor exactitud se debe obtener el mayor número de muestras durante el TTOG.

Se tiene un calculador computarizado para el cálculo de este índice (disponible en <http://mmatsuda.diabetes-smc.jp/MIndex.html>) que permite calcular también el índice insulínogénico, el cual si es menor de 0.4 indica déficit de secreción de insulina, y el índice de disposición, que resulta del producto del índice insulínogénico y el índice de Matsuda. Un valor normal es > 1 .

El índice de sensibilidad a la insulina (glicémico) ha tenido una limitada aplicación⁵¹. La respuesta insulínica integrada al TTOG es el mejor parámetro para el diagnóstico de resistencia a la insulina, y se obtiene calculando el área bajo la curva de insulina por el método trapezoidal⁵².

Los índices de ayuno obtenidos en diversos pacientes en el Laboratorio de Endocrinología del Instituto de Altura de la UPCH, se muestran en la tabla 3. Parte de estos resultados han sido publicados previamente⁵⁴.

TABLA 3

Bioquímica e índices de ayuno de resistencia a la insulina en sujetos peruanos según IMC y glicemia
Laboratorio de Endocrinología. Facultad de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia

		Peso normal n=22	Sobrepeso n=24	Obesidad n=66	ITG n=13	Diabetes 2 n=23
Glucosa basal	Media	84.89	89.97	88.28	104.07	160.14
	Mediana	81.54	93.05	90.37	101.59	162.44
	Percentil 25	76.25	83.45	78.35	95.06	117.00
	Percentil 75	93.29	96.19	97.60	116.53	204.00
Glucosa 120 min	Media	97.08	107.26	103.55	162.69	294.64
	Mediana	92.85	113.60	105.60	155.52	256.00
	Percentil 25	87.10	87.00	89.25	147.00	219.20
	Percentil 75	111.00	126.23	118.41	175.00	334.20
Insulina basal	Media	7.92	15.78	25.21	25.59	34.29
	Mediana	6.78	11.89	18.30	24.49	35.47
	Percentil 25	5.84	8.51	10.87	13.76	22.12
	Percentil 75	9.01	17.13	32.64	36.21	41.98
Insulina 120 min	Media	34.14	80.96	102.53	153.11	154.68
	Mediana	27.07	59.72	74.94	165.39	150.61
	Percentil 25	19.95	30.23	38.62	91.06	65.14
	Percentil 75	35.62	91.15	141.51	199.66	223.88
1/Insulina de ayuno	Media	0.15	0.10	0.07	0.06	0.05
	Mediana	0.15	0.08	0.05	0.04	0.05
	Percentil 25	0.11	0.06	0.03	0.03	0.02
	Percentil 75	0.17	0.12	0.09	0.07	0.05
Glucemia/insulina (FGIR)	Media	12.87	8.60	6.15	5.91	6.83
	Mediana	12.42	7.98	4.49	4.80	6.60
	Percentil 25	9.95	5.32	2.54	2.88	3.20
	Percentil 75	13.77	10.33	8.25	6.91	9.57
Índice de Raynaud	Media	6.16	3.94	2.76	2.28	1.95
	Mediana	5.91	3.37	2.19	1.65	1.84
	Percentil 25	4.45	2.34	1.23	1.10	0.95
	Percentil 75	6.85	4.73	3.68	2.92	1.81
HOMA-IR1	Media	1.68	3.67	5.42	6.60	13.25
	Mediana	1.38	2.79	3.80	7.12	13.76
	Percentil 25	1.05	1.68	2.32	3.51	7.32
	Percentil 75	2.28	3.54	6.67	9.24	17.02

[IMC: Índice de masa corporal, ITG: Intolerancia a la glucosa , basal y 120 min referidos al test de tolerancia a la glucosa con 75 gramos]

3. Marcadores bioquímicos de resistencia a la insulina

Existen algunos marcadores bioquímicos que pueden denotar resistencia a la insulina en el paciente portador. Los principales se comentan a continuación:

- A. Triglicéridos.** El nivel de triglicéridos plasmáticos pueden denotar *per se* un estado de resistencia a la insulina subyacente. Un nivel mayor de 130 mg/dl en plasma en sujetos con sobrepeso, tiene una sensibilidad y especificidad de 67 % y 64 %, respectivamente para el diagnóstico de resistencia a la insulina con respecto al SSPG del test de supresión a insulina⁴⁴. En otro estudio, si no hay historia de diabetes, un nivel > 213 mg/dl de triglicéridos en plasma tiene una sensibilidad y especificidad de 81.3 % y 76.3 %, respectivamente, corroborado por el *clamp* euglicémico³⁵.

B. Cociente triglicéridos/colesterol HDL

Esta alteración lipídica característica del síndrome metabólico, denota también resistencia a la insulina subyacente⁵⁹. En el estudio de MacLaughlin y colaboradores⁴⁴ un valor > 3.0 tiene una sensibilidad y especificidad de 57 % y 71 % para el diagnóstico de resistencia a la insulina valorada por el método de test de supresión con insulina. Este mismo autor en un trabajo posterior encontró que el cociente de triglicéridos/colesterol HDL ≥ 3.5 , es el mejor índice para predecir resistencia a la insulina y riesgo de enfermedad coronaria, así como de la presencia de partículas de colesterol LDL pequeñas y densas⁶⁰.

1. Globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG)

La SHBG es una glicoproteína entre 90-100 Kda, codificada en el cromosoma 17 y producida por el hepatocito para el transporte de testosterona, estradiol y otros esteroides⁶¹.

Los niveles séricos están disminuidos en pacientes con obesidad, ovario poliquístico, diabetes mellitus y síndrome metabólico. El nivel de SHBG es un marcador de riesgo para síndrome metabólico, diabetes, diabetes gestacional y la patología cardiovascular asociada a ellas. Los niveles de SHBG se incrementan en el caso de obesidad al bajar de peso^{62, 63}. En un reciente estudio, en 55 adultos sometidos a resección hepática por cáncer de hígado, se vio una fuerte correlación entre el mRNA de SHBG, el contenido de grasa hepática, el nivel plasmático de SHBG y el grado de resistencia a la insulina valorado por HOMA⁶⁴.

Se ha encontrado una relación inversa entre los niveles de SHBG y el índice de HOMA entre diabéticos tipo 2 y controles⁶⁵; sin embargo, estos autores manifiestan que una variación en ± 14 % del valor inicial de SHBG debe ser considerada como significativa durante una intervención en pacientes con diabetes tipo 2, debido a la variabilidad biológica de esta proteína.

2. Proteína transportadora 1 del factor de crecimiento insulinosímil I (IGFBP-1)

La secreción de IGFBP-1 en humanos es regulada por insulina y las hormonas contrarreguladoras. Los niveles séricos están determinados por factores genéticos y ambientales. El nivel sérico de ayuno de IGFBP-1 es un marcador de la secreción diurna de IGFBP-1 y de la secreción de insulina⁶⁶.

Se han asociado niveles bajos de IGFBP-1 con intolerancia a glucosa, factores de riesgo cardiovascular y la presencia de enfermedad macrovascular e hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2⁶⁷⁻⁷². No se cuenta aún con valores de corte para el diagnóstico de resistencia a la insulina.

C. Indicadores antropométricos y clínicos

a. Índice de masa corporal (IMC)

Un IMC > 28.5 m/kg² tiene una sensibilidad y especificidad de 78.7 % y 79.6 % para detectar resistencia a la insulina valorada por el test de supresión con insulina³⁵. Un valor 27, asociado a nivel de triglicéridos plasmáticos de 244 mg/dl o más, tiene una sensibilidad y especificidad de 81.3 % y 76.7 %, respectivamente de predecir resistencia a la insulina valorada por el *clamp* euglicémico³⁵.

b. Cintura abdominal

El perímetro abdominal, independientemente de donde se mida⁷³, está asociado a mayor riesgo de diabetes, síndrome metabólico y a mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular ajustada por niveles de IMC y otros factores de riesgo CV, en hombres y mujeres. También confiere un mayor riesgo ajustado de mortalidad. Esto es consistente en todas las razas, así como en fumadores y no fumadores⁷⁴.

Los valores considerados para el diagnóstico de resistencia a la insulina son los mismos que para el diagnóstico de síndrome metabólico (ver tabla 1). Una combinación del cociente cintura/cadera junto con el valor de insulina de ayuno y de triglicéridos plasmáticos, tiene mejor correlación con el ISI del *clamp* euglicémico que el HOMA- IR, R2 ajustado 0.58 *versus* 0.32 HOMA-IR75.

c. Circunferencia del cuello

La circunferencia del cuello se ha asociado desde hace años a factores relacionados con la resistencia a la insulina⁷⁶. Recientemente⁷⁷ se ha visto en un estudio brasileño que la circunferencia cervical tiene una buena correlación con el IMC, el perímetro abdominal, los triglicéridos, la glucemia, la insulina de ayuno, la grasa visceral y el índice de HOMA-IR. También se ha observado una correlación negativa con el colesterol HDL y el ISI del *clamp* euglicémico. Asimismo, puede ser capaz de predecir el síndrome metabólico en ambos sexos⁷⁷.

d. Acantosis nigricans (AN)

La AN se caracteriza por engrosamiento hiperpigmentado, aterciopelado en la base del cuello y zonas de flexura. Está asociada a diversos síndromes genéticos, y los casos adquiridos a resistencia a la insulina, síndrome metabólico y malignidad. Existe hiperqueratosis que cubre la epidermis papilomatosa con proyecciones digitales en forma de picos y valles. Menos frecuentemente hay inflamación crónica en la dermis superior y, ocasionalmente, quistes epidérmicos^{78, 79}. Es más frecuente en razas aborígenes que en la caucásica⁷⁸. En un estudio en indios cherokees, la prevalencia encontrada fue de 34.2 % y de 73.3 % en aquellos con diabetes.

La AN se incrementa en frecuencia con la edad y la mayor herencia cherokee. Fue un factor independiente (OR = 1.66, p = 0.0002) para la presencia de hiperinsulinemia⁸⁰. En otro estudio en población latina⁸¹, la AN fue identificada en 47 % de los participantes; su frecuencia se incrementaba hasta 86 % con la obesidad. Se presentaba con una frecuencia de 23.1 %, 10.8 %, 6.9 % y 7.1 %, en 1, 2, 3 y 4 zonas respectivamente. Fue la más frecuente en los nudillos de los dedos: 31.3 %.

Cuando el objetivo es determinar la presencia de resistencia a la insulina en estudios de investigación y epidemiológicos se deben usar los métodos directos, y alternativamente los métodos indirectos como el HOMA-IR2, QUICKI y el índice de Matsuda. Para el manejo clínico diario se puede usar el HOMA-IR2 y los marcadores bioquímicos e indicadores clínicos.

Referencias bibliográficas

1. Himmsworth H. Diabetes mellitus: a differentiation into insulin sensitive and insulin insensitive types. *Lancet*. 1936; 1:127-136.
2. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med*. 1947 May 24; 55(30): 339.
3. Vague, J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956; 4: 20-34.
4. Yallow R, Berson S. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest*. 1960 Jul; 39: 1157-1175.
5. Neel J. Diabetes mellitus a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. 1962; 14: 352-353.
6. Rabinowitz D, Zierler K. Forearm metabolism in obesity and its response to intra- arterial insulin: Characterization of insulin resistance and evidence for adaptive hyperinsulinism. *J Clin Invest*. 1962; 41: 2173-2181.
7. Welborn T, Breckenridge A, Rubinstein A, Dollery C, Fraser T. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet*. 1966; 1(7451): 1336-1337.
8. Shen SW, Reaven G, Farquhar J. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *J Clin Invest*. 1970 Dec; 49(12): 2151-2160.
9. Kahn C, Flier J, Bar R, Archer J, Gorden P, Martin M, Roth J. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med*. 1976 Apr 1; 294(14): 739-745.
10. Kahn C. Role of insulin receptors in insulin-resistant states. *Metabolism*. 1980 May; 29(5):455-466.
11. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985 Mar; 75(3):809-817.
12. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.
13. Reaven G. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995; 75(3): 473-486.
14. Kaplan M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989; 149(7): 1514-1520.
15. DeFronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardio-vascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14(3): 173-194.
16. Fagan T, Deedwania P. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am J Med*. 1998 Jul 6; 105(1A): 77S-82S.
17. World Health Organization Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva, 1999.
18. Balkau B, Charles M. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999; 16(5): 442-443.
19. Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.

20. Einhorn D, Reaven G, Cobin R et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003; 9(3): 237-252.
21. Grundy S, Brewer H Jr, Cleeman J, Smith S Jr, Lenfant C, National Heart, Lung and Blood Institute, American Heart Association. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004; 109: 433-438.
22. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23(5): 469-480.
23. Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, Fruchart J, James W, Loria C, Sidney C Jr. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation TaskForce on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120: 1640-1645.
24. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, González A, Figueredo R, Juárez X, Uriza F, Gómez A, Ponte C. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diab Res and ClinPrac.* 2011; 93: 243-247.
25. ¿Cuál es el punto de corte para perímetro de cintura aplicable para nuestra población? Consenso Peruano sobre Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, Síndrome Metabólico y Diabetes Gestacional. Sociedad Peruana de Endocrinología, 2012. Disponible en <http://www.endocrinoperu.org/pdf/>.
26. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G: Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin-resistant. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 802-809.
27. Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Jenkins A, Klein R, Garvey W. Critical evaluation of adult treatment panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care.* 2004; 27: 978-983.
28. Cheal K, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven G, Ford E. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2004; 53: 1195-1200.
29. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2289-2304.
30. Ford E. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1769-1778.
31. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2006; 119:812-819.
32. Gami A, Witt B, Howard D, Erwin P, Gami L, Somers V, Montori V. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 403-414.
33. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Medical Research Methodology.* 2011; 11: 158.
34. DeFronzo R, Tobin J, Andrés R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979; 237: E214-E223.
35. Stern S, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo R, Bogardus B, Stern M. Identification of Individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes.* 2005; 54: 333-339.

36. Tam C, Xie W, Johnson W, Cefalu W, Redman L, Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1605-1610.
37. Bergman R, Ziya I, Bowden R, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol*. 1979; 236: E667.
38. Bergman R, Prager R, Volund A, Olefsky J. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest*. 1987; 79: 790-800.
39. Steil G, Volund A, Kahn S, Bergman R. Reduced sample number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model. *Diabetes*. 1993; 42: 250-256.
40. Villena J. Sensibilidad a la insulina y glicosilación proteica en adultos jóvenes de altura y del nivel del mar. Tesis para optar el grado de doctor en Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1999.
41. Greenfield M, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven G. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes*. 1981; 30: 387-392.
42. Pei D, Jones C, Bhargava R, Chen Y, Reaven G. Evaluation of octreotide to assess insulin-mediated glucose disposal by the insulin suppression test. *Diabetologia*. 1994; 37: 843-5.
43. Knowles J, Assimes T, Tsao P, Natali A, Mari A, Quertermous T, Reaven G, Abbasi F. Measurement of insulin-mediated glucose uptake: direct comparison of the modified insulin suppression test and the euglycemic, hyperinsulinemic clamp. *Metabolism*. 2013; 62(4): 548-553.
44. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal F, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals. Who are insulin resistant. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 802-809.
45. Hermans M, Levy J, Morris R, Turner R. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia*. 1999; 42(6): 678-687.
46. Raynaud E, Pérez-Martin A, Brun J, Benhaddad A, Mercier J. Revised concept for the estimation of insulin sensitivity from a single sample. *Diabetes Care*. 1999; 22(6): 1003-1004.
47. Legro R, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(8): 2694-2698.
48. Katz A, Nambi S, Mather K, Baron A, Follmann D, Sullivan G, Quon M. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(7): 2402-2410.
49. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985, 28(7): 412-419.
50. Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 2(9): 1462-1470.
51. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab*. 1998; 63(2):134-141.
52. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven G. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic. *Diabetes Care*. 2000; 23: 171-175.
53. Reaven G, Wentz A. Standardized measurement of plasma insulin concentration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31: 954-955.
54. Henríquez S, Jara N, Bunout D, Hirsch S, De la Maza M, Leiva L, Barrera G. Variability of formulas to assess insulin sensitivity and their association with the Matsuda index. *Nutr Hosp*. 2013; 28: 1594-1598.

55. Robins S, Lyass A, Zachariah J, Massaro J, Vasan R. Insulin resistance and the relation of dyslipidemia to coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31: 1208-1214.
56. Levy J, Matthews D, Hermans M. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (Letter). *Diabetes Care.* 1998; 21: 2191-2192.
57. Wallace T, Levy J, Matthews D. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1487-1495.
58. Villena J, Corigliano S, Guanira J. Factores determinantes de la respuesta insulinica en sujetos con test de tolerancia oral a la glucosa normal. *Acta Médica Peruana* 2001; 18: 12-17.
59. Laws A, Reaven G. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med.* 1992; 231: 25-30.
60. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol.* 2005; 96: 399-404.
61. Anderson D. Sex-hormone-binding globulin. *Clin Endocrinol.* 1974; 3: 69-96.
62. Brand J, Van der Tweel I, Grobbee E, Emmelot-Vonk M, Van der Schouw Y. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Intl J Epidemiol.* 2011; 40: 189-207.
63. Ding E, Song Y, Manson J, Hunter D, Lee C, Rifai N, Buring J, Gaziano J, Liu S. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1152-1163.
64. Winters S, Gogineni J, Karegar M, Scoggins C, Wunderlich C, Baumgartner R, Ghooray D. Sex hormone-binding globulin (SHBG) gene expression and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep; 16: jc2014-2640. [Epub ahead of print]
65. Jayagopal V, Kilpatrick E, Jennings P, Holding S, Hepburn D, Atkin S. The biological variation of sex hormone-binding globulin in type 2 diabetes: implications for sex hormone-binding globulin as a surrogate marker of insulin resistance. *Diabetes Care.* 2004, 27(1): 278-280.
66. Brismar K, Hilding A, Lindgren B. Regulation of IGFBP-1 in humans. *Prog Growth Factor Res.* 1995; 6(2-4): 449-456.
67. Ruan W, Lai M. Insulin-like growth factor binding protein: a possible marker for the metabolic syndrome? *Acta Diabetol.* 2010 Mar; 47(1): 5-14.
68. Rajpathak S, Gunter M, Wylie-Rosett J, Ho G, Kaplan R, Muzumdar R, Rohan T, Strickler H. The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009; 25(1): 3-12.
69. Heald A, Cruickshank J, Riste L, Cade J, Anderson S, Greenhalgh A, Sampayo J, Taylor W, Fraser W, White A, Gibson J. Close relation of fasting insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) with glucose tolerance and cardiovascular risk in two populations. *Diabetologia.* 2001; 44(3): 333-339.
70. Heald A, Anderson S, Ivison F, Laing I, Gibson J, Cruickshank K. C-reactive protein and the insulin-like growth factor (IGF)-system in relation to risk of cardiovascular disease in different ethnic groups. *Atherosclerosis.* 2003; 170(1): 79-86.
71. Heald A, Siddals K, Fraser W, Taylor W, Kaushal K, Morris J, Young R, White A, Gibson J. Low circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) are closely associated with the presence of macrovascular disease and hypertension in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002; 51(8): 2629-2636.

72. Ezzat V, Duncan E, Wheatcroft S, Kearney M. The role of IGF-I and its binding proteins in the development of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Mar; 10(3): 198-211.
73. Ross R, Berentzen T, Bradshaw A et al. Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Rev*. 2008; 9: 312-325.
74. Ness-Abramof R, Apovian C. Waist circumference measurement in clinical practice. *Nutr Clin Pract*. 2008; 23(4): 397-404.
75. Venkataraman K, Khoo C, Leow M, Khoo E, Isaac A, Zagorodnov V, Sadananthan S, Velan S, Chong Y, Gluckman P, Lee J, Salim A, Tai E, Lee Y. New measure of insulin sensitivity predicts cardiovascular disease better than HOMA estimated insulin resistance. *PLoS One*. 2013; 8(9): e74410.
76. Laakso M, Matilainen V, Keinänen-Kiukaanniemi S. Association of neck circumference with insulin resistance-related factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26(6): 873-875.
77. Stabe C, Vasques A, Lima M, Tambascia M, Pareja J, Yamanaka A, Geloneze B. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 78(6):874-881.
78. Patel A, Kubba R, Kubba A. Clinicopathological correlation of acquired hyperpigmentary disorders. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79(3): 367-75.
79. Saraiya A, Al-Shoha A, Brodell R. Hyperinsulinemia associated with acanthosis nigri cans, finger pebbles, acrochordons, and the sign of Leser-Trélat. *Endocr Pract*. 2013; 19(3): 522-525.
80. Stoddart M, Blevins K, Lee E, Wang W, Blackett P. Association of acanthosis nigricans with hyperinsulinemia compared with other selected risk factors for type 2 diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2002; 25(6): 1009-1014.
81. Gómez-Flores M, González-Saldívar G, Santos-Santos O, Álvarez-Villalobos N, Rodríguez-Gutiérrez R, Téllez-Hinojosa C, González-González J. Implications of a clinically ignored site of acanthosis nigricans: the knuckles. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014 Oct 14. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25314648.

FACTORES AMBIENTALES Y EPIGENÉTICOS ASOCIADOS A LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Dr. Helard Manrique

INTRODUCCIÓN

El panorama actual de la epidemia de la obesidad y la diabetes está relacionada con los cambios de hábitos alimentarios, el sedentarismo, la salud emocional, la tecnología, el urbanismo y su influencia en la evolución del genoma.

Los factores ambientales juegan un rol en la epidemiología de enfermedades no transmisibles. Nuestros antepasados pasaron por intoxicaciones microbianas, envenenamientos y muertes accidentales hasta que aprendieron a elegir lo que debían comer^{1,2}.

Es evidente que no existen dos poblaciones exactamente iguales y que el hombre es el único ser viviente que prácticamente ha poblado todos los continentes y ha sobrevivido en todos los climas registrados hasta la fecha. Por otra parte, el ambiente ha contribuido al cambio de los polimorfismos dentro del genoma humano, y estos son reflejo de las propias mutaciones y de la capacidad de la información genética de adaptarse a las presiones de selección positiva o negativa del entorno durante miles de años de evolución³.

Las influencias ambientales y genéticas son las principales causas de la diabetes tipo 2, que origina resistencia a la insulina en órganos periféricos, así como inapropiadamente bajos niveles de insulina y alta secreción de glucagón por los islotes pancreáticos.

La epigenética es el estudio de los factores ambientales que influyen en la alteración de la secuencia de ADN, que influyen a su vez, en los fenotipos y la expresión génica. Los efectos epigenéticos pueden estar mediados por cambios moleculares que se producen a largo plazo, los cuales incluyen metilación de la base de citosina de DNA y varias clases de modificación de las histonas.

Nos centraremos en la epigenética de las células alfa y beta del páncreas humano y su contribución potencial a la disfunción de los islotes en la diabetes tipo 2⁴.

La revolución de la epigenética se dio en la década del 2000, cuando los científicos comenzaron a informar que los factores ambientales, desde la maternidad negligente y el abuso infantil hasta una contaminación alta en grasas de la dieta y del aire, pueden influir en la adición o eliminación de histonas en el ADN que activan los genes que estaban pasivos o apagados. Esta idea de un genoma sensible con el medioambiente ha suscitado un debate hasta la actualidad^{5,6,7}.

HISTORIA DEL AZÚCAR Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA

En su evolución el hombre ha vivido de la abundante naturaleza, caminando libremente por la faz de la tierra por miles de miles de años, y bruscamente en estos últimos tiempos presenta modificaciones importantes en su alimentación, debido a muchos alimentos procedentes de la industria, los cuales han contribuido notablemente a estos cambios.

El hombre comía frutas enteras, leche, miel, vegetales, pero no azúcar refinada. El consumo de caña de azúcar en la antigüedad era un lujo importado de tierras lejanas. Se sabe que se la cultivaba en la India y la China, en donde se extraía su jugo, pero era muy costosa. En las crónicas griegas y romanas se la compara con la miel y la sal, productos de la dieta básica, y en la época de Nerón un escritor le puso el nombre *Desaccharum*. Dioscórides decía que era una especie de miel sólida que tenía la consistencia de la sal crujiente. Se llamaba *Saccharum* y se encontraba en las cañas de la India y de los países árabes.

El negocio del azúcar fue próspero desde los persas y árabes. Luego pasó a Europa y América, en donde tenía un alto costo; pero aun así Napoleón Bonaparte dejó su huella en la historia del azúcar, como productor y consumidor. Benjamín Delessert encontró la forma de procesarla de la remolacha de la baja Babilonia, para convertirla en la nueva azúcar, lo cual permitió bajar su costo y expandir su uso⁸.

El doctor Robert Boesler escribía en 1912: “La moderna manufactura del azúcar nos ha traído enfermedades totalmente nuevas. El azúcar que se vende no es nada más que un ácido cristalizado concentrado [...] antiguamente el azúcar era tan cara que solo los ricos podían permitirse su uso. Pero hoy [...] debido a su bajo costo [...] ha causado una degeneración humana”⁹.

El azúcar (sacarosa) es un mal llamado nutriente, ya que contiene muchas calorías (1 cucharadita = 20 cal.) y ningún aporte de suplemento nutricional. Cuando la consumimos, pasa directamente por el intestino delgado, en el cual se convierte en dos moléculas, una de glucosa y otra de fructosa. El primero en registrar el ingreso es el cerebro, produciéndose satisfacción y sensación de confort, que dura muy poco tiempo. Las hormonas fluyen de las cápsulas adrenales, y la insulina de los islotes endocrinos del páncreas trabajan para mantener los niveles de glucosa adecuados en la sangre, lo cual promueve hiperinsulinemia. Las consecuencias de esta, como hambre, cansancio, fatiga, se producen de igual forma con los disacáridos y monosacáridos. La exposición crónica de este mecanismo produce insulino-resistencia, que genera hiperinsulinemia crónica, y se relaciona con numerosas patologías, tales como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades inflamatorias y degenerativas, cáncer de colon y otros.

La tecnología y la industria alimentaria han contribuido a incrementar el consumo de azúcar. Así, la glucosa y la fructosa están presentes en muchos productos, como bebidas gaseosas, pan, leche, galletas, jugos, yogur, ketchup, etc., muchas veces sin que lo sepa el consumidor¹¹.

LA EVOLUCIÓN EN EL PERÚ

El Perú, localizado en la zona sudamericana, ha pasado históricamente por un gran mestizaje, tanto genético como alimentario y cultural. En los aspectos genéticos contamos con la influencia de origen indígena, español y negro predominantemente.

Tanto en la época preincaica como en la inca, la obesidad debió ser muy rara. El régimen alimenticio estaba determinado por alimentos de la dieta paleolítica, como maíz, quinua, kiwicha, frejoles. También era rica en proteínas, por el consumo de carnes, y no existía el azúcar y los alimentos refinados.

A raíz de la Conquista, ocurrió el mestizaje genético y, conjuntamente con ello, la simbiosis culinaria y cultural de la población. México tiene reportes de los polimorfismos de su población y su efecto en la alimentación, así como de estados patológicos.

Los alimentos propios de nuestro país y los que fueron importados, forman parte de la cultura gastronómica, en la cual se debe reconocer que existe un exceso de consumo de carbohidratos (arroz, frejoles, tubérculos), acompañado de cantidades importantes de azúcares (glucosa y fructosa).

ROL DE LA FRUCTOSA EN LA INSULINO-RESISTENCIA

El jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF) es un subproducto de desecho del maíz, increíblemente azucarado y barato. Al principio se lo utilizaba en casi todos los alimentos: pizzas, ensaladas, carne, pasteles y pan. Para mediados de los años 80, el JMAF ya había reemplazado al azúcar en las bebidas gaseosas, lo cual tenía sentido para la industria, ya que era un 35 % más barato. Pero, según algunos científicos, aparte de ser más dulce, también tiene mayor propiedad adictiva, lo cual lo hace más peligroso, puesto que así consumimos grandes cantidades de fructosa en todo el mundo.

La fructosa se convierte fácilmente en grasa en el cuerpo. Asimismo, las evidencias científicas muestran que también suprime la función de una hormona importante para la especie humana, llamada “leptina”. Esta leptina controla los mecanismos que regulan el hambre y el apetito en el cerebro^{11,12}, y tiene mucha relación con la pandemia que hoy en día vivimos, que es la obesidad.

La fructosa no solo es un producto de los desechos del jarabe de maíz, pues también se encuentra en la fruta. Por ello, el consumo excesivo de esta en jugos naturales puede ser peligroso para la salud si pasa de los 20 gramos diarios.

Cuando uno se excede en el consumo de fructosa, como puede ocurrir cuando se toman jugos naturales, se produce un mayor aporte calórico, lo cual incrementa el riesgo de diabetes. Además, se promueve una mayor formación de ácido úrico por la activación de la vía de la xantina oxidasa.

Es importante mencionar que la hiperuricemia inducida por la fructosa puede ser capaz de inducir resistencia a la insulina, efecto que es posible se produzca independientemente de la ganancia de peso del sujeto. Además, el exceso de ácido úrico puede ser capaz de inhibir la producción de óxido nítrico endotelial, lo que se ha visto en cultivos celulares y en animales. Incluso, la hiperuricemia asintomática también se puede asociar con disfunción endotelial, y existe mejoría al administrar alopurinol, que es un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, efecto que se ha visto en diabéticos.

Además, en estudios en animales que consumen excesivas cantidades de fructosa, se ha visto que estos presentan incremento de estrés oxidativo, esteatosis hepática, aumento de peso, niveles elevados de triglicéridos y HDL-c disminuido¹³.

Cabe destacar que entre 1970 y 2000, la cantidad de azúcares añadidos en los alimentos subió un 25 %. El desafío es frenar el aumento del consumo de fructosa. En mi hospital, a menudo nuestros pacientes consumen de manera excesiva jugos y bebidas con sodio, por lo cual fomentamos la reducción de estos alimentos en sus dietas. Sin embargo, muy a pesar de todas estas medidas preventivas, es muy difícil cambiar los hábitos de los pacientes, por lo cual ello se sigue dando.

Este daño puede extenderse más allá del desarrollo de la diabetes tipo 2. Recientemente, se encontró una asociación entre los individuos con hígado graso no alcohólico, quienes reportaron el consumo de más de siete porciones de bebidas azucaradas por semana, y un aumento del riesgo de fibrosis hepática¹⁴.

En niños, la Academia Americana de Pediatría ofrece directrices claras sobre el límite de la ingesta de jugos y bebidas endulzadas en los niños. En particular, estas directrices prohíben que los lactantes menores de 6 meses consuman jugo de fruta, cualquiera sea esta, y buscan corregir la idea de que los jugos son nutritivos. De seguirse con estas directrices, se podría ayudar a frenar el incremento de la ingesta a temprana edad de alimentos que contienen fructosa. Con ello se podría disminuir su consumo durante la adolescencia y la adultez temprana, así como reducir la probabilidad de desarrollar obesidad, resistencia a la insulina y DM2¹⁵.

También sería importante promulgar políticas que limiten la venta de bebidas azucaradas y productos relacionados en las escuelas públicas. Con el tiempo, estos pasos podrían ayudar a mejorar nuestros hábitos alimenticios colectivos.

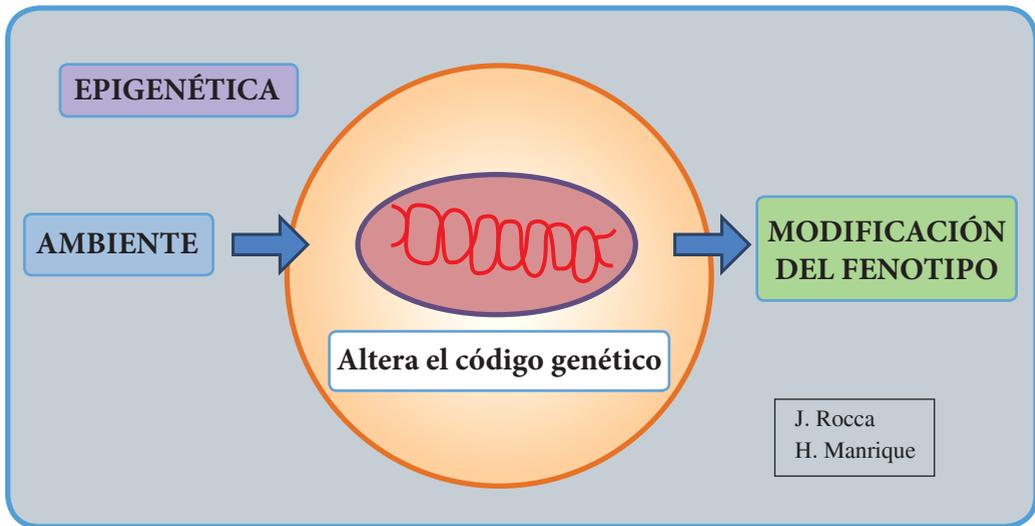
GENÉTICA DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

El hombre es un ser hedonista, omnívoro y social, con tendencia a comer de todo, en especial lo que le produce placer. Por ello, hoy los alimentos industrializados utilizan técnicas de elaboración que contribuyen a la preferencia de estos.

La percepción de los sabores no es igual en todos los individuos, pues puede haber diferencias genéticas en la densidad de las papilas gustativas y, con ello, en la sensibilidad a los sabores. Los seres humanos reconocen sabores como dulce, amargo, ácido y salado. La percepción de los sabores amargo y dulce es mediada por receptores acoplados a las proteínas G.

Existen individuos con predilección por el sabor dulce y que también consumen alimentos ricos en grasas. Cabe destacar que la conducta alimentaria es un fenómeno con influencias genéticas y ambientales. Hoy existen mapeos genéticos que promueven la identificación de conductas específicas o respuestas particulares a la comida. Un ejemplo de ello es la alteración del gen del receptor de melanocortina tipo 4 (MCR4) en un 4 % de la población obesa, lo cual lleva a un trastorno compulsivo por ingerir alimentos (*Binge Eating*)¹⁶.

Es interesante proponer una nutrición personalizada en pacientes con resistencia a la insulina, ya que existen factores confusores como la edad, el sexo, el estilo de vida, el fenotipo, el IMC (índice de masa corporal). Además, la genética y los fenómenos epigenéticos conforman una compleja interacción de factores determinantes de las necesidades nutricionales, por lo cual existen unos sujetos que responden, y otros que no responden a los tratamientos dietéticos tradicionales.



Diversos factores ambientales pueden modular los genes sin modificar la secuencia del ADN, lo cual permite diversas interpretaciones del código genético y, por lo tanto, presentar diversos fenotipos.

INSULINA, EJERCICIO Y RESISTENCIA A LA INSULINA

El cuerpo humano ha sido diseñado para moverse en forma regular; pero con el avance tecnológico, el desarrollo humano se ha orientado hacia el mínimo esfuerzo y, en muchos casos, la actividad física es nula.

Diferentes estudios muestran que tanto la insulina como el ejercicio provocan efectos análogos sobre la captación de glucosa.

Por una parte, el sedentarismo disminuye el número de mitocondrias en las células musculares y, por otra, el ejercicio de larga duración activa la AMPK y la proteína Kinasa activada por el calcio, las cuales a su vez activan el coactivador 1α del receptor para el factor proliferador de peroxisomas activado (PGC1 α). Diferentes estudios relacionados con el envejecimiento en la obesidad y la diabetes tipo 2, han encontrado una relación estrecha entre la sensibilidad a la insulina y la función mitocondrial en el músculo.

Se ha demostrado que el efecto del ejercicio constante, tanto en personas jóvenes como de edad avanzada, mejora la captación de glucosa y la capacidad oxidativa mitocondrial, cuando se compara con sus pares sedentarios. Estos beneficios en la captación de glucosa son independientes de la edad. Es importante mencionar también que las personas de edad avanzada producen aproximadamente 15 % menos cantidad de ATP (trifosfato de adenosina) que los jóvenes.

Por lo tanto, practicar ejercicio y una alimentación sana debe siempre considerarse como una parte esencial del tratamiento y prevención de la resistencia a la insulina y muchos otros desórdenes asociados, como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 e, incluso, el cáncer¹⁸. Por ejemplo, se ha observado ratas machos alimentadas con una dieta alta en grasas y sedentarias que engendran hijas con la metilación anormal de ADN en el páncreas. Los ratones machos alimentados con una dieta baja en proteínas tienen la expresión hepática alterada de genes y una descendencia con colesterol elevado. Asimismo, los que presentan prediabetes muestran metilación anormal de espermatozoides y transmiten un mayor riesgo de diabetes para las próximas dos generaciones. Estos efectos también se pueden dar en humanos y es probable que tomará algún tiempo en averiguar los mecanismos involucrados¹⁹.

Referencias bibliográficas

1. Lindgren C, McCarthy M. Mechanisms of disease genetic insights into the etiology of type 2 diabetes and obesity. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4: 156-63.
2. Morris A, Voight B, Teslovich T et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. 2012; *Nat Genet* 44: 981-990.
3. Panduro A. *Biología molecular en la clínica.* México D.F.: Editorial Mc Graw Hill; 2011.
4. Bramswig N, Kaestner K. Transcriptional and epigenetic regulation in human islets. *Diabetología.* 2014; 57: 451-454.
5. Ng Set al. *Nature.* 2010; 467: 963-966.
6. Wei Y, Yang C, Wei Y, Zhao Z et al. Paternally induced transgenerational inheritance of susceptibility to diabetes in mammals. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014; 111: 1873-1878.
7. Hughes V. The sins of the father. *Nature.* 2014 Mar; 507(23).
8. Deer N. *The history of sugar.* Londres: Chapman and Hall; 1949.
9. Campbell G. *Nutrition and Disease.* 1973.
10. Kussmann M, Fay L. Nutrigenomics and personalized nutrition: science and concept. *Personalized Med.* 2008; 5(5):447-455.
11. Rizkalla S. Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutrition & Metabolism.* 2010; 7: 82.
12. Varman T. Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2011 Feb; 22: 60-65.
13. Kimber L. Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, ldl-cholesterol and apolipoprotein-b in young men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct; 96(10): 1596-1605.
14. Vasantis M. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes". *Diabetes Care.* 2010 Nov; 33: 2477.
15. *Guía de Diabetes: Pediatric Diabetes.* 2014: 15(Suppl. 20): 281-290.
16. Pagotto U. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Reviews.* 2006 Feb; 27(1): 73-100.
17. Jacob M. Improved hepatic lipid composition following short-term exercise in nonalcoholic fatty liver disease". *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 July; 98(7): E1181-E1188.
18. Shwingshackl L. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis *Diabetologia.* 2014; 57: 1789-1797.
19. Wei Y et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014; 111: 1873-1878.
20. Pajuelo J. *El sobrepeso y la obesidad, un problema en el Perú.* Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 2013.

DISLIPOPROTEINEMIAS DEL SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Dr. Fausto Garmendia Lorena

INTRODUCCIÓN

Los lípidos sanguíneos se movilizan en la sangre unidos a proteínas denominadas “apoproteínas”, unión que les permite permanecer solubles en ese medio acuoso, por lo que a los disturbios de su metabolismo preferimos denominarlos dislipoproteinemias, en vez de dislipidemias o hiperlipoproteinemias, puesto que no siempre una alteración lipídica se caracteriza por incremento de alguna de las fracciones, sino que estas alteraciones también pueden deberse a una disminución de alguna de ellas, como el colesterol HDL. Además, existen condiciones en las cuales las concentraciones de las fracciones pueden estar dentro del rango normal, pero la calidad biológica y/o las proporciones de las subfracciones o de las apoproteínas están alteradas, tal como sucede en la resistencia a la insulina (RI), en la que el colesterol LDL total puede ser normal pero con un incremento de las fracciones pequeñas y densas, o como cuando en la diabetes mellitus (DM) mal controlada, el HDL tiene un efecto menos protector que en circunstancias normales.

PERFIL LIPÍDICO NORMAL

Para efectuar una valoración apropiada del perfil lipídico, es necesario recordar que el metabolismo lipídico es dinámico y que los valores normales pueden variar de acuerdo con diversas circunstancias de la vida cotidiana normal, tales como estado de ayuno, periodo postprandial, edad, género, menopausia, embarazo, ejercicio y condiciones ambientales como la altura. Sin embargo, la evaluación del perfil lipídico se realiza frecuentemente en condiciones de ayuno nocturno de 8 a 10 horas y en reposo, pese a que una persona se alimenta varias veces al día y a que en pleno periodo de vigilia se moviliza constantemente. De acuerdo con el ATP III¹, se debe tener en cuenta el esquema de la tabla I, válido para personas con diferentes grados de riesgo cardiovascular (FRCV).

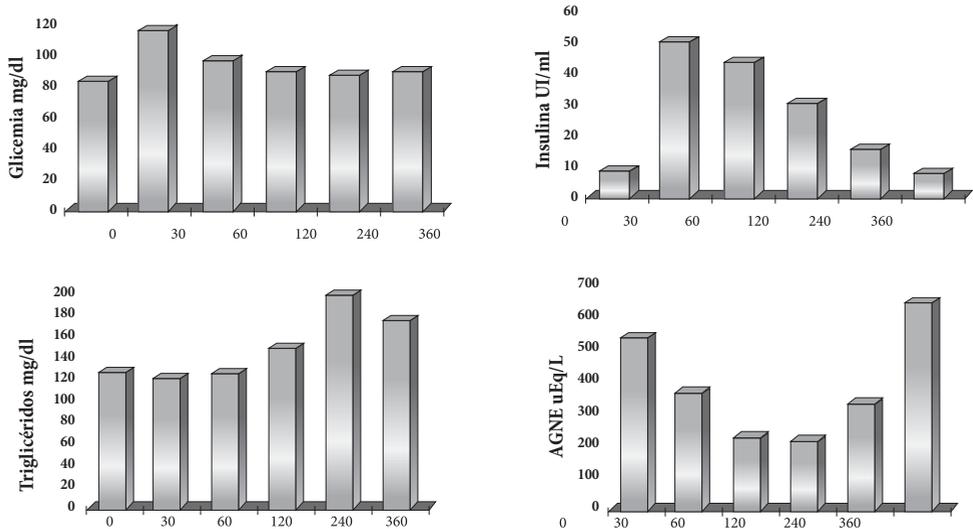
Tabla I. Metas del colesterol LDL para cambios del estilo de vida (CEV) y terapia medicamentosa de acuerdo con el NCEP ATP III

Metas del colesterol LDL para cambios del estilo de vida (CEV) y terapia medicamentosa de acuerdo con el NCEP ATP III			
Categoría de riesgo	Meta de LDL-C (mg/dL)	Nivel de LDL-C para iniciar CEV (mg/dL)	Nivel de LDL-C para iniciar terapia medicamentosa (mg/dL)
ECC o EC Equivalentes de riesgo (> 20 % 10 años riesgo)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100-129: opcional)
2+FRCV (≤ 20 % 10 años riesgo)	< 130	≥ 130	10 años riesgo 10%-20% ≥ 130 10-años riesgo < 10 %: ≥ 160
0-1 FRCV	< 160	≥ 160	≥ 190 (160-189: LDL-C opcional)

NCEP, Adult Treatment Panel III. JAMA. 2001; 285; 2486-2497

En el periodo postprandial el colesterol total no se modifica significativamente; en cambio, los triglicéridos, luego de un pequeño descenso a los treinta minutos de una ingesta alimenticia estándar, se elevan hasta la cuarta hora y luego disminuyen lentamente. Los ácidos grasos no esterificados (AGNE) disminuyen hasta la primera o segunda hora de una ingesta alimenticia mixta, para luego incrementarse inclusive a valores mayores de los basales hasta la sexta hora², como se observa en el gráfico 1.

Gráfico 1: Metabolismo intermediario postprandial



Adaptado de Garmendia F, Pando R, Torres W. y col. An Fac Med 2003; 64(2): 107-111

Por otra parte, durante el proceso normal de envejecimiento, las concentraciones de colesterol y triglicéridos se incrementan progresivamente³ en relación con una disminución paulatina de la sensibilidad a la insulina, lo cual también se refleja en un incremento de la glicemia, tanto basal como durante una prueba de tolerancia a la glucosa⁴. De igual manera, Celermajer y colaboradores han descrito que la función endotelial disminuye a partir de los 40 años en los varones, y de los 53 en las mujeres, dentro de un proceso normal de envejecimiento⁵.

Se ha encontrado que los varones muestran cifras más altas de triglicéridos, insulina y ácidos grasos no esterificados en el periodo postprandial que las mujeres⁶, lo cual se ha relacionado con un depósito mayor de grasa visceral en los hombres. Por otro lado, la menopausia en las mujeres trae un cambio importante del metabolismo de los lípidos. Se ha descrito que las mujeres postmenopáusicas normalmente tienen concentraciones basales mayores tanto de colesterol total como de LDL-c. Además, se observa en ellas disminución del HDL-c, así como mayores concentraciones de triglicéridos durante el periodo postprandial que en mujeres premenopáusicas⁷.

Durante el ejercicio físico y después de él, se producen modificaciones metabólicas y hormonales muy importantes que dependen de la intensidad, la duración y el grado de entrenamiento de las personas. Se conoce que el ejercicio favorece una vía metabólica independiente de la insulina para la utilización de energía proveniente de la glucosa. Dentro de los efectos más importantes están la disminución de la resistencia a la insulina, con lo cual se produce decrecimiento de los niveles de glucosa, insulina, triglicéridos y leptinas, y además se incrementa el HDL-c⁸⁻¹⁴.

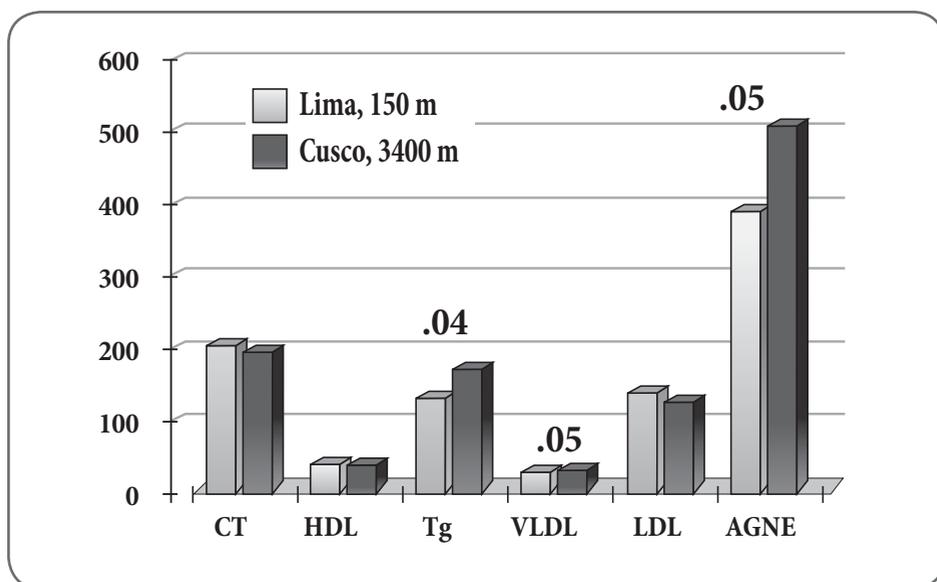
En condiciones basales, el poblador normal de altura, tanto en varones como en mujeres de diferentes edades, desde la pubertad hacia adelante, tienen concentraciones menores de glucosa en sangre que el poblador de nivel del mar¹⁵⁻²⁵, junto con concentraciones similares de insulina²²⁻²³, y valores más altos de triglicéridos y AGNE^{26,27}. Después de la administración oral de glucosa, se ha advertido una recuperación más rápida de la glicemia^{18,23}, y durante la administración endovenosa se observa una mayor utilización de la glucosa^{19,20,27}.

Todos estos resultados concuerdan con la existencia de una mayor sensibilidad a la insulina en la altura. La menor glicemia del poblador de altura no tiene relación con factores raciales ni nutricionales²⁸, sino con factores ambientales como la hipoxia. Esto se observa en sujetos de nivel del mar que migran a la altura, quienes con el tiempo experimentan disminución de sus concentraciones de glucosa y viceversa, o con sujetos de altura que descienden al nivel del mar, en los que, al contrario, se incrementan^{28,29}. Experimentos *in vitro* en condiciones de hipoxia demuestran que esta aumenta el transporte y utilización de glucosa³⁰, lo que se relaciona con un incremento en la expresión de la proteína GLUT-4 en el tejido muscular³¹.

Es interesante notar que los pobladores normales de altura tienen mayores concentraciones basales de somatotropina^{24,32-35}, glucagón^{24,32} y cortisol^{24,36} que los normales de nivel del mar, lo cual se hace más evidente cuando se provoca hipoglicemia en forma experimental³⁷⁻³⁹. Se considera que las mayores concentraciones de triglicéridos y AGNE en el poblador normal de altura están relacionadas con la hipoxia y una desviación del metabolismo hacia la utilización de lípidos como fuente de energía provocada por las hormonas hiperlicemiantes³⁵.

Gráfico 2

Perfil lipídico normal a nivel del mar y altura



En el periodo postprandial, utilizando una sobrecarga alimenticia mixta estándar², se ha advertido diferencias de género. Los varones de altura presentan mayores concentraciones de insulina con cifras similares de glucosa que los varones de nivel del mar. En cambio, en el caso de las mujeres, las de altura, en comparación con las de nivel del mar, tienen una glicemia menor con cifras de insulina similares. Esta diferencia podría estar relacionada con el mayor peso o la circunferencia abdominal, sobre lo cual se ha comentado más arriba.

RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina es aquella condición bioquímica caracterizada por defecto de la acción biológica de esta hormona en algunos de los pasos de la vía metabólica que debe efectuar para realizar su función. Esto puede ocurrir antes de su interacción con los receptores, como en los casos de formación de anticuerpos antiinsulina, cuando, al conformar un compuesto molecular más complejo y diferente no es reconocido por el receptor y, en consecuencia, no puede ejercer su efecto biológico. La resistencia a la insulina se puede producir a nivel de los receptores, sea que se formen anticuerpos bloqueadores de ellos o que se produzca una disminución de su eficiencia o número por diversas causas. Una tercera posibilidad está presente en el bloqueo de los transportadores de glucosa en el interior de la célula. Una cuarta se produce a nivel postreceptor por inhibición de la glucokinasa o de la fosforilación de la glucosa.

En la tabla II se describen los diferentes tipos y causas de la RI, que pueden ser congénitos o adquiridos, modificables o no modificables⁴⁰⁻⁴².

Tabla II. Clasificación de la resistencia a la insulina

RI primaria	<ul style="list-style-type: none"> - Mutaciones del gen del receptor de insulina - Inhibidores celulares de la kinasa del receptor de la insulina - Defectos en otros genes (IRS-1, Glut)
RI secundaria	<ul style="list-style-type: none"> - Gestación - Envejecimiento - Obesidad - Sedentarismo - Hipertensión arterial - Acromegalia, feocromocitoma, S. Cushing - Antecedentes familiares de DM 2 - Medicamentos
RI severa de origen congénito	<ul style="list-style-type: none"> - Acantosis nigricans - Hiperandrogenismo ovárico - Leprechaunismo - Síndrome Rabson-Mendelhall - Pseudoacromegalia - Lipoatrofia
-	<ul style="list-style-type: none"> Anticuerpos antireceptores de insulina

Como consecuencia de la resistencia a la insulina, se desencadena una serie de eventos metabólicos y clínicos. Esta debería provocar inmediatamente hiperglicemia; sin embargo, existe un periodo de latencia que se compensa a través de una mayor secreción de insulina (hiperinsulinismo), con la finalidad de mantener la homeostasis de la glucosa y del metabolismo lipídico^{43,44}. Se han descrito varios mediadores vinculados con la respuesta de las células β frente a la RI, entre los que se incluyen la glucosa, los ácidos grasos no esterificados, los nervios autonómicos, las hormonas del tejido graso (disminución de adiponectina y/o incremento de leptina) y las incretinas como el GLP-1, los cuales estimulan la secreción de insulina, favorecen la mitosis e inhiben la apoptosis de las células β y pueden ser capaces de inhibir la secreción de glucagón y retardar el vaciamiento gástrico.

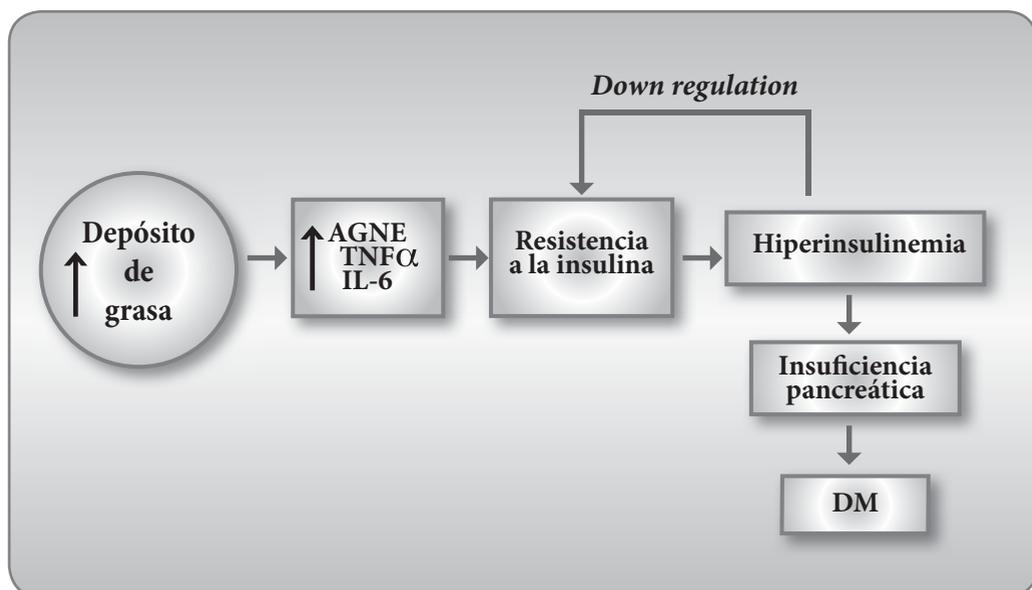
Junto con este fenómeno, se producen otros como el incremento de los triglicéridos, la disminución del HDL-c, el aumento de las LDL pequeñas y densas, la hipertensión arterial (HTA), el incremento de la coagulabilidad sanguínea (aumento del activador del inhibidor del plasminógeno 1 o PAI 1), así como el incremento de los mediadores inflamatorios (proteína C reactiva, interleuquina 6) y las adipocitoquinas^{45, 46}, que han sido englobados bajo la denominación de síndrome plurimetabólico, antiguamente conocido como síndrome X⁴², que incluye los siguientes componentes:

- Hiperinsulinemia
- Dislipoproteinemia (hipertrigliceridemia, HDL-c bajo, incremento del LDL-c pequeño y denso)
- Obesidad central
- Hipertensión arterial
- Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus
- Hipercoagulabilidad (incremento del PAI 1)
- Incremento de marcadores de inflamación

RESISTENCIA A LA INSULINA Y DISLIPOPROTEINEMIA

La obesidad es la condición prototipo que lleva a la resistencia a la insulina, en particular la denominada obesidad central, caracterizada por el almacenamiento anormal de grasa intraabdominal. Durante su desarrollo se ha implicado a varios intermediarios metabólicos, como el incremento de ácidos grasos no esterificados (AGNE), del factor de necrosis tumoral (TNF α) y de la interleukina-6 (IL-6), que al ocasionar resistencia a la insulina estimula el aumento de la producción pancreática de insulina, lo que, en un primer momento, deriva en un hiperinsulinismo, el cual a su vez ocasiona mayor resistencia a la insulina por el fenómeno de *down regulation*, al saturar los receptores de insulina. Con el tiempo, puede llevar al agotamiento de las células beta del páncreas y al desarrollo de intolerancia a la glucosa y DM2 (ver gráfico 3).

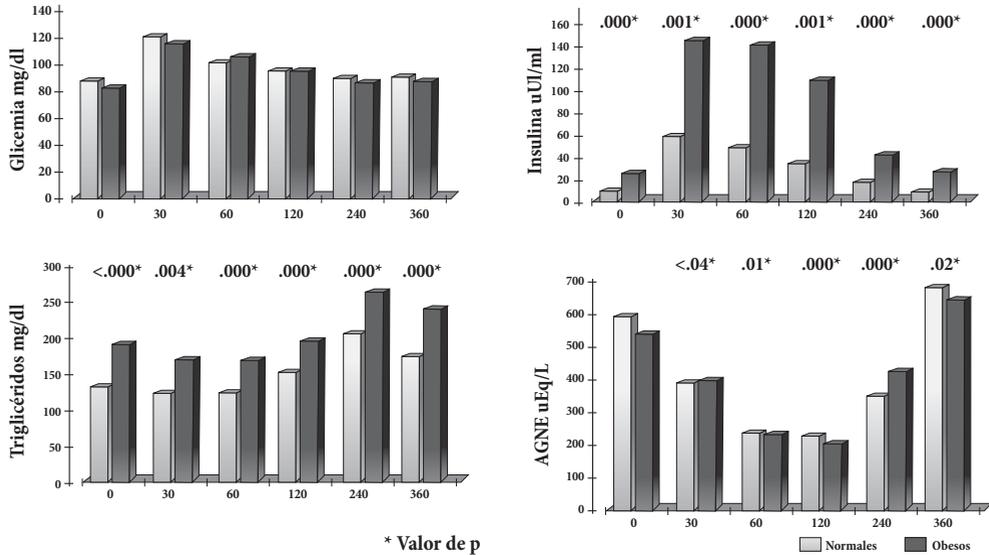
Gráfico 3: Mecanismo de la resistencia a la insulina en la obesidad



La omentina es una proteína expresada y secretada por la grasa visceral y no por la grasa subcutánea, que estimula la sensibilidad de los adipocitos a la acción de la insulina. Los niveles plasmáticos de su mayor isoforma, la omentina-1, se encuentra en una correlación inversa al índice de masa corporal (IMC), a la circunferencia abdominal, a los niveles de leptina y a la resistencia a la insulina. Más bien tiene una correlación positiva con las concentraciones de adiponectina y HDL-c ⁴⁷⁻⁴⁹.

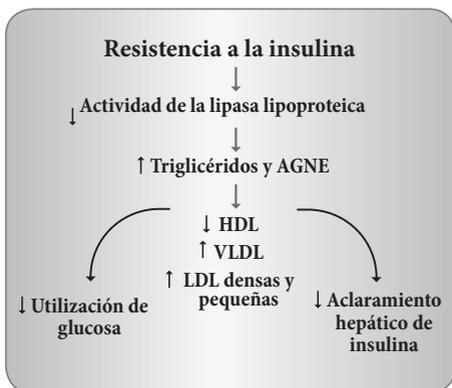
En el gráfico 4 se puede apreciar claramente la resistencia a la insulina que se presenta en la obesidad por la gran concentración de insulina necesaria para mantener una glicemia normal, así como las altas concentraciones de triglicéridos y AGNE⁵⁰.

Gráfico 4. Metabolismo intermediario en la obesidad



La resistencia periférica a la insulina ocasiona menor actividad de la enzima lipasa lipoproteica, encargada de transportar los triglicéridos de la sangre al tejido graso. Por otro lado, la insulina tiene un efecto antilipolítico importante. Así, cuando se produce resistencia a la insulina, se origina un incremento del transporte de ácidos grasos al hígado, más síntesis de triglicéridos y de VLDL-c, y mayor liberación de estas hacia el torrente circulatorio. La derivación del metabolismo de los lípidos hacia la mayor formación de VLDL-c ocasiona disminución de las HDL-c (ver gráfico 5).

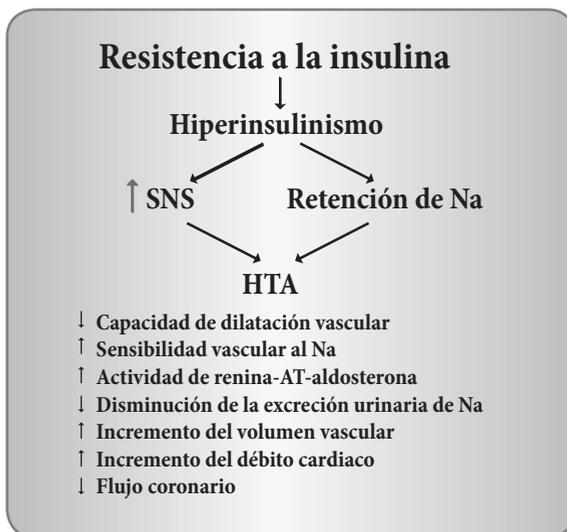
Gráfico 5: Dislipoproteinemia de la resistencia a la insulina



En la HTA esencial se ha encontrado resistencia a la insulina e hiperinsulinemia⁵¹⁻⁵³. Asimismo, en la hiperinsulinemia aguda experimental se produce retención renal de sodio (Na) ⁵⁴, incremento de la secreción de epinefrina⁵⁵, disminución de la capacidad de dilatación vascular, aumento de la sensibilidad vascular al Na, mayor actividad de la renina-angiotensina-aldosterona, disminución de la excreción urinaria de Na, incremento del volumen vascular y aumento del débito cardiaco, que pueden explicar la relación entre estas condiciones. Sin embargo, no se puede sostener que exista una relación de causa-efecto entre la hiperinsulinemia y la HTA en la especie humana.

Es importante mencionar que los pacientes que padecen de insulinomas no tienen hipertensión arterial⁵⁶, ni la presión arterial disminuye cuando la extirpación del tumor normaliza la insulinemia, por lo cual se mantiene aún la teoría de que la hiperinsulinemia crónica incrementa la actividad del sistema nervioso simpático (SNS)⁵⁷ (ver gráfico 6).

Gráfico 6. Mecanismo de la HTA en la resistencia a la insulina



Cuando se produce falla de la respuesta de las células β para adecuarse a la resistencia a la insulina, sea por agotamiento o por una reserva funcional disminuida, los niveles de insulina no regulan apropiadamente la glicemia, por lo que se desarrollará primero una disminución de la tolerancia de la glucosa basal, y más adelante diabetes mellitus tipo 2. En consecuencia, el desarrollo de la DM2 es prácticamente una etapa final del proceso metabólico de la resistencia a la insulina.

En la historia natural de la diabetes mellitus tipo 2, a la resistencia a la insulina le sucede una serie de trastornos del metabolismo intermediario que con el tiempo socavan la salud de los pacientes, en caso de no revertir esa situación mediante un tratamiento racional e integral^{58,59}. Dichos trastornos pueden ser el hiperinsulinismo, la hiperglicemia⁶⁰, la dislipoproteinemia⁶¹⁻⁶⁴, la glicosilación no enzimática de las proteínas, que llevan a la formación de los productos finales de la glicosilación avanzada⁶⁵, la disfunción endotelial y la aceleración de la aterosclerosis, que, por un lado conducen al desarrollo de las manifestaciones crónicas de la DM y, por otro, a la aparición de eventos cardiovasculares.

TRATAMIENTO

En el tratamiento de la dislipoproteinemia de la RI, se debe tomar en consideración:

1. La causa de la RI y el tratamiento de esta con la finalidad de conseguir un balance metabólico.
2. El régimen alimenticio orientado a proporcionar una cantidad total de calorías para llenar las necesidades de cada paciente y el mantenimiento de un peso normal, enmarcado en un índice de masa corporal (IMC) dentro del rango de 20 a 25, y una circunferencia abdominal de ≤ 87 cm en la mujer y ≤ 97 cm en el varón.
3. Actividad física, que puede consistir en caminar tres kilómetros por lo menos cinco veces a la semana.
4. En caso de que estas medidas no fueran suficientes, se deberán utilizar medicamentos que disminuyen la RI, como la metformina o pioglitazona, las cuales podrían eventualmente ser complementados con hipolipemiantes como las estatinas, los fibratos, los atrapadores intestinales de colesterol (ezetimiba) o los ácidos grasos omega-3 (aceite de *sacha inchi*) dentro de una terapia individualizada⁶⁶⁻⁶⁸.

Referencias bibliográficas

1. National Heart, Lung and Blood Institute, NIH, USA. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2004.
2. Garmendia F, Pando R, Torres W y col. Metabolismo postprandial en adultos mayores normales de nivel del mar. *An Fac Med Lima*. 2003; 64(2): 107-111.
3. Kreisberg R, Kasim S. Cholesterol metabolism and aging. *Am J Med*. 1987; 82(1) (Supplement 2): 54-60.
4. Valdivia H, Garmendia F: comunicación personal.
5. Celermajer D, Sorensen K, Spiegelhalter D et al. Ageing is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24: 471-476.
6. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D et al. Gender difference in postprandial lipemia importance of visceral adipose tissue accumulation. *Atheros thromb vasc biol*. 1999; 19: 2448-2455.
7. Van Beek A, De Ruijter-Heijstek, Erkelens D et al. Menopause is associated with reduced protection from postprandial lipemia. *Atheros Throm Vasc Boil*. 1999; 19: 2737.
8. Després J, Pouliot M, Moorjani S et al. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *Am J Physiol*. 1991; 261: E159-E167.
9. Koutsari C, Karpe F, Humphreys S et al. Plasma leptin is influenced by diet composition and exercise. *International J Obesity*. 2003; 27: 901-906.
10. DeFronzo R, Sherwin R, Kraemer N. Effect of physical training on insulin action in obesity. *Diabetes*. 1987; 36: 1379-1385.
11. Hawley J. Exercise as a therapeutic intervention for the prevention and treatment of insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 Sep-Oct; 20(5): 383-93.
12. Hawley J, Lessard S. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008 Jan; 192(1): 127-135.
13. Shih K, Janckila A, Kwok C et al. Effects of exercise on insulin sensitivity, inflammatory cytokines, and serum tartrate-resistant acid phosphatase 5a in obese Chinese male adolescents. *Metabolism*. 2010 Jan; 59(1): 144-151.
14. Donahue R, Orchara T, Becker D et al. Physical activity, insulin sensitivity and the lipoprotein profile in young adults. The Beaver County Study. *Am J Epidemiol*. 1988; 127: 95-103.
15. Forbes W. Blood sugar and glucose tolerance at high altitude, *Am J Physiol*. 1936; 116: 130.
16. San Martín M. Distribución de la glucosa sanguínea y su variación en el cambio de altitud. *An Fac Med Lima*. 1940; 23: 312.
17. Monge C. Glucosa, ácido láctico y ácido pirúvico a nivel del mar y altura. *An Fac Med. Lima* 1949; 32: 1.
18. Picón-Reátegui E. Studies on the metabolism of carbohydrates at sea level and at high altitude. *Metabolism*. 1962; 11: 1148-1154.
19. Picón-Reátegui E. Intravenous glucose tolerance test at sea level and at high altitude. *J Clin Endocrinol Metab*. 1963; 23: 1256-1261.
20. Calderón R, Llerena L. Carbohydrate metabolism in people living in chronic hypoxia. *Diabetes*. 1965; 14:100.

21. Garmendia F, Arroyo J, Muro M. Glicemia del nativo normal de altura. Arch Inst Biol Andina. 1970; 3: 209-216.
22. Garmendia F, Torres J, Tamayo R, Urdanivia E. Aportes al conocimiento de la glicemia de altura. Arch Inst Biol. Andina. 1972; 5(1): 51-56.
23. Garmendia F, Urdanivia E, Torres J, Tamayo R. Carbohydrate metabolism at high altitude. VIII Congress of the International Diabetes Federation, Abstr. N° 262, Brussels, Belgium, 1973.
24. Sutton J, Garmendia F. Variaciones hormonales durante el esfuerzo físico en la altura. Arch Biol Andina. 1977; 7: 83-93.
25. Castillo O, Woolcott O, Gonzales E y col. Monitoreo continuo de la glicemia en el poblador de los Andes. Diagnóstico. 2006; 45(1): 39-43.
26. Llerena L, Muñoz J, Muñoz T. Ácidos grasos no esterificados (AGNE) en suero de gestantes, recién nacidos y hombres normales de altura. Ginec Obst. 1971; 17.
27. Garmendia F, Jo N, Damas L, Fajardo W. Incremento de la utilización de la glucosa y trigliceridemia más alta en el adulto mayor de altura. XIV Congreso Panamericano de Endocrinología, Cancún, México, 2 a 7 de noviembre de 1997.
28. Picón Reátegui E, Buskirk E, Baker P. Blood glucose in high altitude natives and during acclimatization to altitude. J Appl Physiol. 1970; 29(5): 560-563.
29. Lindgärde F, Benavente M, Retamozo L, Ahrén B. Body adiposity, insulin and leptin in Subgroups of Peruvian Amerindians. High Altitude Med Biol. 2004; 5(1): 27-31.
30. Loike J, Cao L, Brett J, Ogawa S et al. Hypoxia induces glucose transporter expression in endothelial cells. Am J Physiol Cell Physiol. 1992; 263(2): C326-C333.
31. Basham N, Burdett E, Hundal H, Klip A. Regulation of glucose transport and GLUT1 glucose transporter expression by O₂ in muscle cells in culture. Am J Physiol. 1992; 262(3): C682-C690.
32. Sutton J, Young J, Lazarus L, Hickie JB, Garmendia F, Velásquez T. The hormonal response to altitude. Lancet. 1970; 2:1194.
33. Garmendia F, Arévalo C. Concentración normal y patológica de hormona de crecimiento en sangre. Acta Med Peruana. 1975; 4: 8-16.
34. Gonzales G, Coyotupa J, Guerra, García R. Elevated levels of growth hormone in natives from high altitude. Interrelationship with glucose levels. Acta Andina. 1992; 1: 85-88.
35. Sutton J, Garmendia F. Hormonal responses to exercise at altitude in sea level and mountain man. Brendel W, Zink RA, En High Altitude Physiology and Medicine. New York, Heidelberg, Berlin, Ed. Springer Verlag. pp. 165-71. 1982.
36. Subauste C. La función suprarrenal en la adaptación a la altura. Rev Med Per. 1962; 31: 3.
37. Garmendia F, Urdanivia E, Torres J, Tamayo R, Arévalo C. Efecto de la tolbutamida sobre la concentración de insulina, cortisol y hormona de crecimiento. 8° Congreso Panamericano de Endocrinología. Libro de Resúmenes, p. 13, Bs. As., Argentina, 1974.
38. Urdanivia E, Garmendia F, Torres J, Tamayo R, Zubiate M. Adrenal response to tolbutamide-induced hypoglycemia in high altitude dwellers. J Clin Endocrinol Metab. 1975; 40: 717.
39. Moncloa F, Gómez M, Hurtado A. Plasma catecholamines at high altitude. J Appl Physiol. 1965; 20: 1329.

40. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595.
41. Reaven G. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995 Jul; 75(3): 473-86.
42. Caro J. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73: 691.
43. Ahrén B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Jan; 7(1): 2-8.
44. Mari A, Ahrén B, Pacini G. Assessment of insulin secretion in relation to insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Sep 2005; 8(5): 529-33.
45. Tilg H, Moschen A. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 2008 Mar-Apr; 14(3-4): 222-231.
46. Grant P. Inflammatory, atherothrombotic aspects of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21 (Suppl 1): S5-12.
47. De Souza Batista C, Yang R, Lee M et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007 Jun; 56(6): 1655-1661.
48. Tan B, Adya R, Farhatullah S et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes*. 2008 Apr; 57(4): 801-808.
49. Moreno-Navarrete J, Catalán V, Ortega F et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab (Lond)*. 2010 Apr 9; 7: 27.
50. Garmendia F, Crispín S, Flores R y col. Estudio del metabolismo basal y postprandial en obesos. *Diagnóstico* 2012; 51 (1): 1-4.
51. Welborn T, Breckenridge A, Rubinstein A et al. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet*. 1966; 1: 1336.
52. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987; 317: 350.
53. Pando R, Torres W, Garmendia F. Metabolismo intermediario en pacientes hipertensos. *Diagnóstico* 2013; 52(4).
54. DeFronzo R. The effect of insulin on renal sodium metabolism: A review with clinical implications. *Diabetologia*. 1981; 21: 165.
55. Christensen N. Acute effects of insulin on cardiovascular function and noradrenaline uptake and release. *Diabetologia*. 1983; 25: 377.
56. Sawicki P, Heineman L, Berger M. Hyperinsulinemia in patients with insulinoma is not associated with elevated blood pressure values. *Diabetologia*. 1991; 34 (Suppl 2): A20.
57. Reaven G, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities - the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*. 1996; 334: 374-381.
58. Thalhammer C, Balzuweit B, Busjahn A et al. Endothelial Cell Dysfunction and Arterial Wall Hypertrophy Are Associated With Disturbed Carbohydrate Metabolism in Patients at Risk for Cardiovascular Disease. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 1173-1179.
59. Diamant M, Tushuizen M. The metabolic syndrome and endothelial dysfunction: common highway to type 2 diabetes and CVD. *Curr Diab Rep*. Aug 2006; 6(4): 279-86.

60. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo R. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13(6): 610-630.
61. Cavallero E, Brites F, Delfly B et al. Abnormal reverse cholesterol transport in controlled type II diabetic patients. *Atheros thromb vasc biol* 1995; 15: 2130-2135.
62. Kawagishi T, Matsuyoshi M, Emoto M et al. Impaired Endothelium. Dependent vascular responses of retinal and intrarenal arteries in patients with type 2 diabetes. *Atheros Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 2509-2516.
63. Gowri M, Van der Westhuyzen D, Bridges S. Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to the abnormal composition of HDL. *Atheros Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 2226-2233.
64. Garmendia F, Pando R, Torres W y col. Lipemia postprandial en diabetes mellitus tipo 2. *Anales Fac Med. Lima,* 2002; 63 (suppl.): 34.
65. Wen Y, Skidmore J, Porter Turner M et al. Relationship of glycation, antioxidant status and oxidative stress to vascular endothelial damage in diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2002; 4(5): 305-308.
66. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994; 344: 1383-1389.
67. Garmendia F, Brown A, Reiber I, Adams P. Attaining United States and European Guideline LDL-cholesterol levels with Simvastatin in patients with coronary heart disease (the GOALLS Study). *Curr Med Res Opin.* 2000; 16(3): 208-219.
68. Garmendia F, Pando R, Ronceros G. Efecto del aceite de sacha inchi (*Plukenetia volúbilis* L) sobre el perfil lipídico en pacientes con hiperlipoproteinemia. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2011; 28(4): 628-632.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL ASOCIADA A LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Dr. Hugo Arbañil Huamán / Dr. Dante Gamarra González

INTRODUCCIÓN

La relación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial esencial está descrita desde 1966 cuando Welborn y colaboradores¹ demostraron que los pacientes hipertensos primarios tenían niveles elevados de insulina, lo cual incrementaba el riesgo de presentar desenlaces cardiovasculares (CV). Este riesgo aumenta más si adicionalmente existe obesidad o estados de alteración del metabolismo de la glucosa; en cambio, en sujetos hipertensos de causa secundaria, no se presenta esta relación con la insulina².

Diversos estudios epidemiológicos demostraron la asociación entre los niveles de insulina y la hipertensión arterial; sin embargo, no se conoce bien la forma directa en que la causa la hiperinsulinemia.

En este artículo se revisan los estudios epidemiológicos y los posibles mecanismos implicados, así como la asociación entre la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina y la disfunción arterial.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los primeros estudios se realizaron en ratones, en los cuales se encontró un aumento de la presión arterial³, lo cual no ocurrió en estudios en otros animales, como canes⁴, ni en humanos⁵. Esta elevación no se observó ni siquiera en pacientes con tumores productores de insulina (insulinomas), a pesar de mostrar un importante aumento en la producción de esta hormona.

Al mejorar las técnicas utilizando el *clamp* insulina-glucosa, se halló que, cuando existe hiperinsulinemia, ocurre una hipertensión compensatoria como respuesta a la disminución de la captación de la glucosa en el músculo esquelético mediada por la insulina⁶.

Según otros estudios realizados sobre el tema, la resistencia a la insulina (RI) parece tener una base genética familiar, al margen de la presencia o no de hipertensión arterial (HTA). Al parecer, ambos son componentes independientes de un patrón familiar común⁷.

Sin embargo, se ha estudiado con diferentes métodos la asociación entre la RI y la presión arterial (PA) en gente con obesidad, y se la comparó con personas no obesas⁸. Así, en un grupo de personas que participaron en el Estudio de Framingham se encontró una relación variable entre la RI y la evolución de la PA de acuerdo con la edad, el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial inicial. Se observó también una asociación inversa independientemente de la sensibilidad a la insulina con los desenlaces CV asociados a presión arterial, principalmente con la gente joven (menor de 51 años) con IMC normal y PA menor de 130/85. La insulino-sensibilidad no se asoció con progresión de la PA o incidencia de HTA en el grupo de edad mayor (al margen de su IMC de base o PA), tampoco en los obesos (independientemente de su edad y PA) o en personas con PA mayor de 130/85 mm Hg (al margen de su edad e IMC)⁹.

La explicación de la presencia de aumento de la PA en pacientes con sobrepeso y obesidad se explicaría por otros factores diferentes de la RI propiamente dicha. Entre los factores encontrados tenemos la adaptación hemodinámica propia de la obesidad, el aumento de los niveles circulantes de leptina y de ácidos grasos libres o el incremento de la activación simpática producido por el síndrome de apnea del sueño asociado con la obesidad¹⁰.

Como se aprecia, existen estudios longitudinales, pero los resultados no son totalmente contundentes. Algunos estudios han sido direccionados para determinar si la resistencia a la insulina produce hipertensión arterial o viceversa, y si los niveles más altos de hipertensión arterial predicen la hiperinsulinemia o el incremento de la RI¹¹.

Para responder dichas interrogantes encontramos varios estudios, uno de los cuales se realizó en 333 sujetos en diferentes centros europeos. En ellos los datos de sensibilidad a la insulina demostraron que la presión sistólica tiene relación negativa con la sensibilidad a la insulina, incluso cuando se ajusta en el análisis con edad, sexo, IMC y glucosa basal.

En otro estudio longitudinal de nueve mil personas no diabéticas, se evaluó la presencia de aterosclerosis asociada a resistencia a la insulina como eventos finales¹², y se identificaron muchos factores predictores de hiperinsulinemia. Dicho estudio duró once años de seguimiento e incluyó evaluación de cintura abdominal, relación cintura/cadera, ácido úrico, colesterol de alta densidad (HDL-c) y el hábito de fumar como variables para seguir antes de llegar a la obesidad. Este estudio sugiere que existe una relación unidireccional; sin embargo, no respondió a la pregunta de si era bidireccional. Estos datos son consistentes con la hipótesis que plantea la asociación entre índice de masa corporal y presión arterial.

Renate y colaboradores relacionan el deterioro de la función microvascular en 16 mujeres con índice de masa corporal menor de 24, comparada con 12 mujeres obesas con índice de masa corporal mayor de 30. Se evaluó a ambos grupos de mujeres antes y después de ser sometidas a estados de hiperinsulinemia. Así, se vio que no presentaban alteraciones metabólicas y se determinaron la presión arterial y la sensibilidad a la insulina. Finalmente, se concluyó que las personas con obesidad presentaban disfunción microvascular antes y durante el estado de hiperinsulinemia, comparadas con las mujeres no obesas. La disfunción microvascular se asoció con un incremento de la presión arterial y disminución de la sensibilidad a la insulina¹³.

En nuestro país, algunos estudios epidemiológicos no mostraron, mediante la determinación del HOMA, la relación entre la resistencia a la insulina y el índice de masa corporal en grupos de mujeres jóvenes de Lima y de las que habitan en zonas de altura como Cusco, ambos no obesos¹⁴.

En otro estudio en nuestra población, se compararon 110 personas obesas con 48 obesas mórbidas, y se mostró mediante el método de HOMA que la resistencia a la insulina es muy frecuente en los pacientes obesos mórbidos (50 %), mientras que en las obesas se llegó al 39.1 %¹⁵ (ver tabla 1).

Tabla 1
Contingencia 2 x 2 entre síndrome metabólico (SM) y resistencia a la insulina (RI), en el total y grupos de obesos

	Total	Obeso	Obeso mórbido
SM+RI	40.8	39.1	50
SM no RI	12.4	13.6	10.4
RI no SM	33.7	31.8	37.5
No RI no SM	13	15.5	2.1
	X² 0.730	X² 0.706	X² 0.923

Fuente: Pajuelo y colaboradores. Obesos metabólicamente normales

MECANISMOS QUE EXPLICARÍAN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN ESTADOS DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Existen diferentes autores que describen diversos mecanismos de acción que explicarían fisiopatológicamente la relación entre la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina¹⁶.

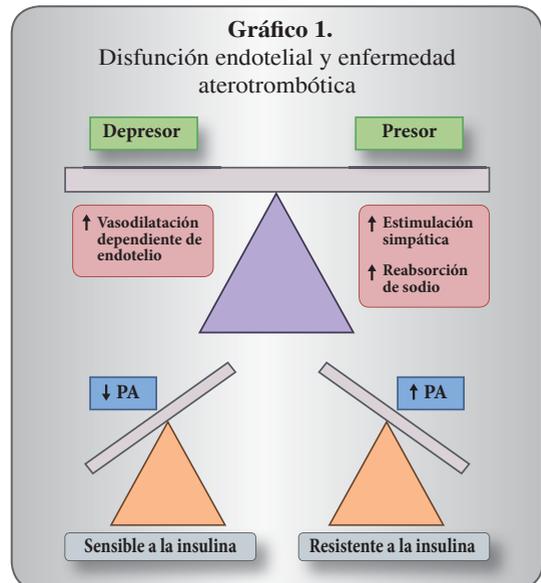
Los mecanismos son los clásicos o primarios, los secundarios o ambientales y los intrínsecos del endotelio.

Mecanismos clásicos o primarios

- En relación con la resistencia a la insulina.** La insulina tiene acción depresora de la vasodilatación periférica en el lecho vascular del músculo esquelético, principalmente por mecanismo dependiente del endotelio. Sin embargo, en estados de resistencia a la insulina se aprecian niveles elevados de norepinefrina, aumentando así la presión sistólica y el pulso, al margen del nivel de glucosa sanguínea. Este mecanismo, sin embargo, es cuestionado por otros estudios en los que se muestra que se produce vasodilatación y no se eleva la presión¹⁷.
- Reabsorción de sodio.** En el estado de resistencia a la insulina existe un aumento de la reabsorción de sodio en los túbulos renales, con lo cual se activa el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina. Sabemos que el sodio juega un rol en la hipertensión arterial esencial, sobre todo en pacientes sal sensibles, quienes al parecer pueden desarrollar hipertensión arterial¹⁸.
- Niveles elevados de proteína C reactiva (PCR).** Este marcador no solo está relacionado con la aparición de la diabetes mellitus, sino también con la hipertensión arterial, como parte del proceso de inflamación sistémica de bajo intensidad. Los estudios indican que la proteína C reactiva es un fuerte predictor de riesgo de resistencia a la insulina, que podría preceder también a la hipertensión arterial¹⁹.

Para demostrar la presencia de estos tres mecanismos fisiopatológicos, se estudiaron diversas acciones de fármacos que actúan sobre dichos mecanismos para incrementar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo cardiovascular. Una clase de drogas antidiabéticas, como las tiazolidinedionas, con propiedades sensibilizadoras a la insulina son capaces de bajar la presión arterial, disminuir los niveles de triglicéridos, incrementar los niveles de HDL-c y reducir los marcadores proinflamatorios²⁰.

Por otra parte, ciertas drogas antihipertensivas, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes de los receptores de esta, han demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina, y de esa manera previenen o retardan el inicio de la diabetes mellitus. Se sabe que el mecanismo es el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el incremento de la función vascular endotelial en los tejidos periféricos como el músculo esquelético²¹. Los primeros mecanismos fueron descritos y desarrollados por Stephen J. Cleland y John M. C. Connell²² (ver gráfico 1).



Mecanismos secundarios o ambientales (alimentación y estilos de vida)

En los últimos años se han publicado numerosos estudios que consideran otros mecanismos, a los cuales podríamos denominar no clásicos o secundarios.

En el estudio de Espósito y colaboradores en pacientes con síndrome metabólico se evalúa el efecto del cambio de alimentación sobre la sensibilidad a la insulina y la función endotelial. Se indica dieta mediterránea a un grupo de pacientes, la cual se caracteriza por incremento del consumo de granos, frutas, vegetales, aceite de oliva, y una disminución de carbohidratos refinados, así como de grasas animales. Después de dos años de seguimiento, se aprecia una disminución del peso en el grupo intervenido con una $p < 0.001$, un decrecimiento de la PCR y una mejora de la sensibilidad a la insulina y la función endotelial²³.

En el Programa de Prevención de Diabetes de Estados Unidos (DPP), la intervención intensiva de los estilos de vida (alimentación y ejercicio) disminuyó significativamente la presión sanguínea y el desarrollo del síndrome metabólico y la PCR.

Estos resultados sugieren que los cambios en la dieta y el estilo de vida actúan sobre las causas fundamentales del síndrome metabólico, además de que mejoran la sensibilidad a la insulina y llevan a la reducción de múltiples factores de riesgo cardiovascular encontrados en varios estudios²⁴.

Mecanismos intrínsecos o endoteliales

Ateroesclerosis y resistencia a la insulina

La expresión clínica de la HTA en muchos de los casos es únicamente su cuantificación mediante la medición de esta. Sin embargo, las consecuencias de la HTA son las complicaciones en el lecho vascular del endotelio, una de las cuales es la aterosclerosis. La relación entre la resistencia a la insulina y la aterosclerosis en pacientes no diabéticos no es fácil de demostrar, en comparación con los pacientes diabéticos con aterosclerosis²⁵.

Existen estudios epidemiológicos que sugieren que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo para una enfermedad cardiovascular, ya que dicha hormona se asocia al engrosamiento de la capa íntima media de la arteria carótida, que es un parámetro de aterosclerosis^{24, 25}.

Esta asociación, sin embargo, no demuestra que la resistencia a la insulina sea predictor de una probable tasa de aterosclerosis y de eventos CV posteriores. El Grupo Europeo para el Estudio de Resistencia a la Insulina (EGIIR) está realizando un estudio multicéntrico para determinar esta tasa²⁶.

Otra manifestación importante de la aterosclerosis sistémica es la enfermedad arterial periférica, la cual se estima que la presentan cerca de diez millones de norteamericanos, lo que significa una importante morbilidad por enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la obesidad y la resistencia a la insulina que adicionalmente padecen estarían asociadas a su génesis y evolución²⁷.

La RI contribuye significativamente con el desarrollo de la diabetes y es un factor de riesgo para enfermedad aterosclerótica sistémica, aunque no existen estudios que evalúen directamente la relación entre la RI y la aterosclerosis. En el estudio NHANES se evaluó a 3242 pacientes sanos y se calculó la resistencia a la insulina utilizando el modelo de glucosa-insulina en ayunas (HOMA-IR). Se realizó el análisis estratificándolos por edad, raza, etnicidad, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia e índice de masa corporal. Los autores encontraron que la resistencia a la insulina es un factor importante e independiente asociado a la enfermedad vascular periférica sistémica, y que la RI modifica la asociación de la inflamación. Estos datos establecen que existe un rol en la importancia relativa de la inflamación sistémica de bajo grado en pacientes con RI y sin esta.

Óxido nítrico y resistencia a la insulina

Desde el punto de vista epidemiológico existen dos determinantes humanos muy importantes: la morbilidad y la mortalidad por enfermedad CV. Su presencia se hace más fuerte cuando en ellas está presente la relación entre la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina^{28, 29}.

Recientemente se ha planteado la relación entre la expresión endotelial de óxido nítrico en el músculo esquelético y su implicancia en los procesos metabólicos. Se ha visto, asimismo, que su regulación está asociada a la presión arterial.

En estudios en animales (ratones) se demostró la importancia de la expresión del óxido nítrico no solamente en el control de la presión arterial, sino también en la homeostasia de la glucosa y los lípidos. Además, defectos genéticos presentes pueden desembocar en su deficiencia y, por consiguiente, predisponer a riesgo de enfermedades cardiovasculares en animales con síndrome metabólico³⁰.

En humanos, la hipertensión arterial se asocia con el síndrome metabólico en el que existe RI y dislipidemia. La persistencia de los defectos metabólicos después de controlar la HTA con agentes antihipertensivos sugiere que existe una causa común asociada a las alteraciones hemodinámicas. La hipertensión arterial esencial se asocia a polimorfismos en relación con el óxido nítrico. Se sugiere que estos polimorfismos pueden ser los eslabones entre la RI y las enfermedades cardiovasculares.

Como bien sabemos, el óxido nítrico es una molécula de señalización muy importante que causa relajación vascular e inhibe el crecimiento de las células musculares lisas. Asimismo, como tiene acción antitrombótica, cuando falla su acción relajadora y se acumulan superóxidos, ocurre disfunción endotelial, lo cual sucede probablemente cuando existen polimorfismos.

La insulina tiene su acción vasodilatadora en relación con la producción del óxido nítrico³¹. Estudios en humanos en los cuales se infunde insulina, muestran un incremento de la presión arterial durante dicha infusión³².

La evidencia muestra que la insulina estimula directamente la actividad del óxido nítrico en las células del endotelio³³. También activa las señales de otros componentes vasculares como el sustrato de acción de la insulina, la PI3 quinasa y la relación de la PKB/AKT, las cuales se expresan en las células como resultado del aumento de la insulina en ellas. Esto resulta al final en un aumento de la acción del óxido nítrico. Estos mecanismos, al parecer, fallan cuando se presenta resistencia a la insulina, lo cual ocasiona disfunción endotelial.

Se ha reportado tempranamente esta relación en pacientes con sensibilidad normal a la insulina y en pacientes con hipertensión arterial, así como en diabéticos tipo 2³⁴.

Igualmente, la insulina estimula la absorción de L-arginina por las células endoteliales a través de su transportador. La acción de la insulina para liberar óxido nítrico se ve en las concentraciones de la hormona que son fisiológicamente elevadas. De otro lado, estudios en modelos animales muestran que existe una variación en la sensibilidad a la insulina por parte del endotelio en la síntesis y acción del óxido nítrico³⁵.

En ratones que carecen del sustrato para el receptor de insulina, existe una defectuosa vasodilatación y múltiples defectos en los componentes de señalización de esta hormona, como se puede observar en ratones obesos (Zucker) con resistencia a la insulina, que mantienen la regulación de la MAP quinasa por la insulina. Estos datos sugieren que hay una anomalía específica en la vía de señalización de la insulina que utiliza IRS / PI3 quinasa en ambos tejidos metabólicos, como la grasa y el tejido muscular.

Por lo tanto, parece probable que la insulina contribuye a la regulación de la síntesis de óxido nítrico endotelial a través de una vía de señalización que es similar a la utilizada en la grasa y el músculo esquelético.

También se describe un mecanismo propuesto para ácidos grasos libres, así como efectos sobre el hígado, el páncreas, los músculos, el corazón, las arterias y las plaquetas, triglicéridos, VLDL-c, LDL-c pequeñas y

densas, que alteran la vasodilatación dependiente del endotelio durante la supresión de insulina. Este fenómeno se invierte cuando se infunde esta hormona.

Además, debe tomarse en cuenta que en estados de resistencia a la insulina se presenta disminución de los niveles de adiponectina, hormona sintetizada por el tejido graso que tiene como función principal producir vasodilatación endotelial, lo cual también se relaciona con disfunción endotelial e hipertensión arterial^{136, 37}.

RESUMEN

La resistencia a la insulina es un estado fisiopatológico en el que se encuentran implicadas numerosas alteraciones metabólicas (dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad) conocidas como síndrome metabólico. Se asocia con reducción de la captación de glucosa mediada por insulina en tejidos insulino-sensibles, como el músculo esquelético, y la respuesta compensadora para mantener los niveles normales de glucemia en la hiperinsulinemia.

En este artículo se ha revisado básicamente la asociación entre la sensibilidad a la insulina y la hipertensión arterial como fuertes factores epidemiológicos y de riesgo importantes para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Se han revisado estudios epidemiológicos en modelos animales y población sana, población con obesidad y resistencia a la insulina.

Se han establecido los principales mecanismos por los cuales se produce esta asociación entre hipertensión arterial y el estado de resistencia a la insulina. Adicionalmente, se han revisado los mecanismos intrínsecos relacionados con la disfunción endotelial y la señalización de la insulina.

CONCLUSIONES

La relación existente entre la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial esencial ha sido confirmada por varios estudios longitudinales, pero sin resultados consistentes, sobre todo para determinar si existe una relación unidireccional o bidireccional. Para esto, faltan estudios prospectivos que demuestren cuál es primero.

El denominado síndrome metabólico es el mejor modelo fisiopatológico que ayuda a comprender los diferentes mecanismos involucrados: norepinefrina, reabsorción de sodio tubular renal por activación del sistema renina angiotensina-aldosterona, proteína C reactiva.

Además de los componentes del síndrome metabólico, se identificaron otros factores como predictores del desarrollo de hiperinsulinemia; por ejemplo, la relación cintura-cadera, los niveles de ácido úrico y HDL colesterol, así como el inicio de consumo de tabaco y la obesidad.

Referencias bibliográficas

1. Welborn T, Breckenridge A, Dollery C, Rubenstein A, Russell Fraser T. Seruminulinin esencial hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet*. 1966; 1: 1336-1337.
2. Marigliano A, Tedde R, Sechi L, Pata A, Pisanu G, Pacífico A. Insulinemia and blood pressure relationship in patients with primary and secondary hypertension, and with or without glucose metabolism impairment. *Am J Hypertension*. 1990; 3: 521-526.
3. Brands M, Mizelle H, Gaillard C, Hildebrandt D, Hall J. Sustained hyperinsulinemia increases arterial pressure in conscious rats. *Am. J. Physiol*. 1991; 260: R764-R768.
4. Brands M, Mizelle H, Gaillard C, Hildebrandt D, Hall J. The hemodynamic response to chronic hyperinsulinemia in conscious dogs. *Am J Hypertens*. 1991; 4: 164-168.
5. Fujita N, Baba T, Tomiyami T, Kodama T, Kako N. Hyperinsulinaemia and blood pressure in patient with insulinoma. *BMJ*. 1992; 304: 1157-1157.
6. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J. Hypertens*. 1995; 13: 1457-1462.
7. Grandt A, Gaudio G, Fachinetti A, Bianchi L, Nardo B, Zanzi P, Ceriani L, Guasti L, Venco A. Hyperinsulinemia, family history of hypertension, and essential hypertension. *Am J Hypertension*. 1996; 9: 732-738.
8. Ärnlov J, Pencina M, Byung Ho N, Meigs J, Fox C, Levy D, D'Agostino R, Ramachandran V. Relations of insulin sensitivity to longitudinal blood pressure tracking. *Circulation*. 2005; 112: 1719-1727.
9. Shetterly S, Rewers M, Hamman R, Marshall J. Patterns and predictors of hypertension incidence among Hispanics and no Hispanics whites. The San Luis valley diabetes study. *J Hypertens*. 1994; 12: 1095-1102.
10. Haffner S, Miettinen H, Gaskill S, Stern M. Metabolic precursors of hypertension. The San Antonio Heart Study. *Arch. Intern. Med*. 1996; 156: 1994-2001.
11. Montani J, Antic V, Yang Z, Duloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes. Relat. Metab. Disord*. 2002; 26 Supl 2: S28-S38.
12. Sowers J, Frohlich E. Insulin and insulin resistance: Impact of blood pressure and cardiovascular disease. *Med. Clin. Noth. Am*. 2004; 88: 63-82.
13. Renate T. Impaired microvascular function in obesity: Implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension and insulin resistance. *Circulation*. 2004; 109: 2529-2535.
14. Mary Ann Liebert, Inc. Folke lindgarde body adiposity, insulin and leptin in subgroups of Peruvian amerindians. High altitude. *Medicine & Biology*. 2004; 5(1).
15. Pajuelo J. Obesos metabólicamente normales. *Annales de la Facultad de Medicina Medicina - UNMSM* 2014; (75)2: 113-118.
16. Feskens E, Tuomilehto J, Stengaard J, Pekkanen J, Nissinen A, Kromhout D. Hypertension and overweight associated with hyperinsulinemia and glucose tolerance: a longitudinal study of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetologia*. 1995; 38: 839-847.
17. Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier, Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*. 1994; 89: 2634-2640.
18. Ferrannini E, Natali A. Insulin resistance and hypertension: connections with sodium metabolism. *Am J Kidney Dis*. 1993; 21: 37-42.

19. Sesso H. C reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003; 290: 2945-2951.
20. Vasudevan A. Thiazolidinediones a review of their mechanisms of insulin sensitization, therapeutic potential, clinical efficacy and tolerability. *Diabetes Technol Ther*. 2004; 6: 850-863.
21. Yusuf S, Ostergren J. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patient with heart failure. *Circulation*. 2005; 112; 8-53.
22. Hunter S, Harper R, Ennis C, Sheridan B, Atkinson A, Bell M. Skeletal muscle blood flow is not a determinant of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens*. 1997; 15: 73-77.
23. Espósito K. Effect of a Mediterranean style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome a randomized trial. *JAMA*. 2004; 292: 1440-1446.
24. Haffner S, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339: 229-234.
25. Steinberg H, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel, Baron A. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996; 97: 2601-2610.
26. Bokemark L, Wikstrand J, Attvall S, Hulthe J, Wedel H, Fagerberg B. Insulin resistance and intima-media thickness in the carotid and femoral arteries of clinically healthy 58-year-old men. The Atherosclerosis and Insulin Resistance Study (AIR). *J Intern Med*. 2001; 249: 59-67.
27. Reena L y col. Association of insulin resistance and inflammation with peripheral arterial disease. *Circulation Association heard Cardiology*. 2008; 118: 33-41.
28. Modan M y col. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985; 75: 809-817.
29. Lucas CP y col. Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension*. 1985; 7: 702-706.
30. Hervé Duplain M y col. Insulin resistance, hyperlipidemia and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2000; 104: 342-345.
31. Zeng G, Quon M. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by Wortmannin: Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1996; 98: 894-898.
32. Aljada A, Dandona P. Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metab Clin Exp*. 2000; 49: 147-150.
33. Steinberg H, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron A. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest*. 1997; 100: 1230-1239.
34. Welborn T, Breckenridge A, Dollery C, Rubenstein A, Russell Fraser T. Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet*. 1966; 1: 1336-1337.
35. De Kreutzenberg S, Crepaldi C, Marchetto S, Calo L, Tiengo A. Plasma free fatty acids and endothelium-dependent vasodilation: Effect of chain-length and cyclooxygenase inhibition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 793-798.
36. Moller D. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature*. 2001; 414: 821-827.
37. Lindsay R, Funahashi T, Hanson R, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni P, Knowler W, Krakoff J. Adiponectin and development. 2002.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Dr. Félix Medina

Aunque otros propusieron conceptos similares antes de 1988^{1,2}, en ese año el profesor Reaven³ introdujo el concepto de síndrome X como factor fundamental en la patogénesis y el curso clínico de las enfermedades de la civilización del mundo occidental, como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la cual recibió mayor atención.

El síndrome X de Reaven, originalmente consistió en resistencia a la insulina (RI), la cual estuvo asociada a hiperinsulinemia, hiperglicemia, incremento de triglicéridos y de LDL-c, disminución de HDL-C e incremento de la presión arterial. Reaven³ propuso que la RI, junto con la hiperinsulinemia compensadora, eran los responsables del síndrome X.

El trabajo de Reaven inspiró mucho en la investigación de esta área^{1,2,4}; sin embargo, no ofreció criterios específicos para tener el síndrome X y no incluyó a la obesidad ni a la obesidad visceral como criterios³. Más tarde, otros, incluyendo organizaciones líderes y asociaciones que trabajaban en prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular (ECV), agregaron mediciones de la obesidad visceral y plantearon criterios específicos para definir el síndrome metabólico (SM)^{1,4,5}.

Recientemente, la importancia del SM como factor de riesgo de ECV y el rol de la RI como causa del SM se han convertido en tópicos de discusión¹.

RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Algunos estudios se han publicado focalizando la atención en la RI y el riesgo de ECV en forma incidental⁶⁻¹². Sin embargo, solamente existe un megaestudio prospectivo poblacional que empleó las técnicas “estándar de oro” para evaluar la relación entre RI y riesgo de ECV: Uppsala Longitudinal Study of Adult (USLAM)^{12,13}. Este estudio tipo cohorte incluyó 815 hombres de 70 años de edad al inicio, y realizó un seguimiento de hasta diez años. La RI fue documentada a través de la técnica del clampaje euglicémico y predijo la aparición de incidentes de enfermedad coronaria, aun ajustando los hallazgos al nivel de colesterol sérico, glicemia en ayunas, índice de masa corporal y tabaco¹². No obstante, en la cohorte de USLAM no se presentó relación entre RI y ECV después de ajustarla con los componentes del SM o el SM *per se*^{12,13}. Asimismo, en una pequeña serie de sujetos sanos, la RI determinada por el test de supresión de insulina (técnica “estándar de oro”) fue un fuerte predictor de ECV, independientemente de todos los otros factores de riesgo mayores de ECV¹¹.

En otros estudios prospectivos poblacionales⁶⁻¹⁰, el método empleado para cuantificar la RI fue el modelo de homeostasis (HOMA)^{14,15}. Los resultados fueron de carácter misceláneo, mostrando relaciones significativas independientes entre RI-HOMA y la incidencia de ECV en algunos^{7,8}, pero no en todas las series^{6,9,10}, después de reajustarlas a los factores de riesgo tradicionales, incluyendo los componentes del SM o este mismo.

Más recientemente, Jeppesen y colaboradores¹⁶ publicaron hallazgos de un estudio prospectivo basado en una población danesa de 2493 personas —varones y mujeres— entre los 41 a 72 años de edad y libres de ECV basal. Luego de un seguimiento de algo más de nueve años, se presentaron 233 casos con eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, cardiopatía isquémica no fatal y enfermedad cerebrovascular no fatal). Los resultados fueron por demás interesantes (ver tablas 1 y 2).

1. La condición de RI predijo la aparición de ECV de manera independiente a la presencia de SM, de acuerdo con los criterios de la *International Diabetes Foundation (IDF)* y la *National Cholesterol Education Program (NCEP)*.
2. Ajustado a la RI, el SM —según criterios NCEP— fue un predictor significativo de ECV, no así cuando los criterios empleados fueron de IDF.
3. Tanto el SM como la RI fueron factores de riesgo significativos de ECV en la población no diabética.
4. La RI, definida como perteneciente al 20.6 % más alto de la distribución HOMA, predijo incidentes de ECV independientemente del *score* de riesgo de Framingham, con un incremento de riesgo del orden de 1.5 veces (50 % más de riesgo).
5. La tasa de concordancia alcanzada entre los individuos con SM y RI fue aproximadamente de 50 %.

De acuerdo con lo presentado entonces, existiría una relación positiva entre la resistencia a la insulina y los eventos de riesgo cardiovascular, lo cual es uno de los potenciales peligros, condición metabólica que está documentada.

Tabla 1

Relación entre síndrome metabólico (SM) basado en los criterios IDF resistencia a la insulina basada en el modelo homeostasis (RI-HOMA), expresados ambos como una variable categórica y una variable continua y riesgo de enfermedad cardiovascular con inclusión sucesiva de las variables en los modelos

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5
SM según IDF (n=514) vs otros	1.46 * 1.10-1.94			1.16 0.84-1.60	1.30 0.91-1.75
RI-HOMA categórica (n=512) vs. otros		1.79 + 1.36-2.36		1.67 * 1.22-2.29	
RI-HOMA continua por unidad de incremento			1.014 + 1.007 - 1.021		1.013 * 1.005 - 1.021

Datos en hazard ratios (95 % de intervalo de confianza), RI-HOMA categórica representa los valores más altos de HOMA (>11.2 U), correspondiente a la misma proporción de pacientes con SM. Modelo 1: solo SM; modelo 2: solo RI-HOMA categórica; modelo 3: solo RI-HOMA continua por unidad de incremento; modelo 4: SM y RI-HOMA categórica; modelo 5: SM y RI-HOMA continua por unidad de incremento en el mismo modelo. Todos los datos están ajustados a edad, sexo, tabaco y LDL colesterol.

* p < 0.01 + p < 0.001,

+ rango de RI-HOMA continua fue 0.8 – 20.1 U

Tabla 2

Relación entre síndrome metabólico (SM) basado en los criterios NCEP resistencia a la insulina basada en el modelo homeostasis (RI-HOMA), expresados ambos como una variable categórica y una variable continua, y riesgo de enfermedad cardiovascular con inclusión sucesiva de las variables en los modelos

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5
SM según NCEP (n=409) vs. otros	1.86* 1.39-2.45			1.56+ 1.12-2.17	1.66+ 1.22-2.27
RI-HOMA categórica (n=405) vs. otros		1.82* 1.36-2.43		1.49++ 1.22-2.29	
RI-HOMA continua por unidad de incremento +++			1.014* 1.007 - 1.021		1.010++ 1.001 - 1.019

Datos en hazard ratios (95 % de intervalo de confianza), RI-HOMA categórica representa los valores más altos de HOMA (> 11.2 U), correspondiente a la misma proporción de pacientes con SM. Modelo 1: solo SM; modelo 2: solo RI-HOMA categórica; modelo 3: solo RI-HOMA continua por unidad de incremento; modelo 4: SM y RI-HOMA categórica; modelo 5: SM y RI-HOMA continua por unidad de incremento en el mismo modelo. Todos los datos están ajustados a edad, género, tabaco y LDL colesterol.

*p < 0.001 + p < 0.01

++ p < 0.06

+++ rango de RI-HOMA continua fue 0.8 – 201.1 U

RIESGO DE ENFERMEDAD HIPERTENSIVA

La RI se refiere a la reducción de la captación de glucosa mediada por insulina por los tejidos insulino-sensibles, especialmente el músculo esquelético. Como una respuesta compensatoria, la hiperinsulinemia sobreviene para mantener los niveles séricos normales de glucosa. Aunque el nivel de insulina en ayunas es un razonable marcador de la RI, a la vez es un potencial confusor, debido a la variabilidad de la secreción¹⁷. De allí la necesidad y validez de otros parámetros (insulina y glucosa) como HOMA (*Homeostasis Model Assessment*)¹⁴, QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*)¹⁸ e ISI (*Insulin Sensitivity Index*)¹⁹.

Si bien el rol de la RI en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está claramente aceptado, la relación entre la RI y la presión arterial aún es controversial²⁰. Hace poco más de cuatro décadas, Welborn y colaboradores²¹ observaron que pacientes no diabéticos con hipertensión esencial mostraban concentraciones plasmáticas mayores de insulina que los individuos normotensos. Esta relación positiva ha sido confirmada en varios estudios longitudinales, pero los resultados no son enteramente consistentes. En algunas series, la asociación entre hiperinsulinemia e hipertensión arterial (HTA) incidental desapareció posteriormente al reajuste según el índice de masa corporal (IMC), lo que sugiere que tal asociación es mediada o alterada por la obesidad. Por ello, aún es un tópico de debate el rol causal de RI/hiperinsulinemia compensatoria en el desarrollo de HTA.

Dos décadas después, Ferrannini et al. confirmaron esta observación, mostrando que los hipertensos blancos y delgados tenían menor glucosa disponible mediada por insulina que los controles normales²². Por ello, se lanzó la hipótesis de que la insulina o la RI podrían contribuir en la patogénesis de la HTA²³.

Recientemente, Årnlöv y colaboradores²⁴ investigaron la relación entre la sensibilidad a la insulina (SI) —empleando ISI— y la incidencia de HTA y progresión de la presión arterial (PA) a 4 años, en 1933 participantes no hipertensos, descendientes de la serie de Framingham. En el análisis global, los incrementos de los quintiles de SI se asociaron significativamente con una menor incidencia de HTA, aun ajustando a la edad y género. La asociación de alguna manera estuvo atenuada, pero se mantuvo estadísticamente relevante luego de un ajuste adicional con el IMC. Sin embargo, esta se hizo no significativa cuando se tomó en cuenta la presión arterial sistólica y diastólica basal. El análisis estratificado según la edad, IMC basal y la categoría de la PA reveló que en el modelo multivariado final, ISI estuvo significativamente asociado con una menor incidencia de HTA o progresión de la PA en los participantes más jóvenes (< 51 años de edad) con un IMC normal (< 25) y PA basal < 130 / 85 mm Hg. La sensibilidad de la insulina no se relacionó significativamente con HTA, en individuos mayores o con sobrepeso o con PA basal \geq 130 / 85 mm Hg (ver tabla 3).

Aunque la mayoría de las series han intentado despejar la incógnita de si la RI predice el desarrollo subsecuente de HTA, uno también podría preguntarse si la mayor PA al inicio predice hiperinsulinemia o RI incrementada durante el seguimiento. En un análisis longitudinal de 9020 participantes no diabéticos procedentes del *Atherosclerosis Risk in Communities Study*, Carnethon y colaboradores²⁵ identificaron varios predictores para el desarrollo de hiperinsulinemia (definida como insulina sérica en ayunas \geq 90 percentil) durante once años de seguimiento, incluyendo la relación cintura/cadera y los niveles de ácido úrico y HDL colesterol, así como el inicio del consumo de tabaco y la obesidad de novo durante el estudio. La HTA incidental también fue predictora significativa de hiperinsulinemia, aunque la asociación fue mediada principalmente a través del desarrollo de la obesidad durante el seguimiento. Estos análisis sugieren que la relación entre HTA e hiperinsulinemia probablemente no es unidireccional. De esta manera, parece que no es posible despejar la incógnita del “huevo y la gallina”, incluso con estudios prospectivos cuidadosamente diseñados.

Existen varias razones biológicas del porqué la RI y la hiperinsulinemia compensatoria preceden el desarrollo de HTA; sin embargo, no son suficientes y puede argumentarse según ambas vías. En primer lugar, varios estudios en humanos han demostrado que la infusión de insulina desencadena niveles incrementados de norepinefrina, así como la PA sistólica y la presión de pulso, independientemente de los niveles séricos de glucosa²⁶. Otros estudios, sin embargo, hallaron que la infusión aguda de insulina —dentro de un rango fisiológico— realmente producía vasodilatación braquial y no elevaba la presión arterial²⁷. En segundo lugar, la insulina incentiva la retención de sodio, directamente a través de la reabsorción tubular renal de sodio e indirectamente mediante la activación del sistema nervioso simpático y renina-angiotensina. Debido a que el sodio claramente juega un rol en la HTA esencial, se sospecha que la RI puede provocar HTA en aquellos pacientes que son salsensibles. Mayores ingestas de sodio pueden, sin embargo, conducir a RI y a riesgo incrementado de DM2²⁸, lo que sugiere que la HTA y la RI no son causa una de otra, pero sí comparten etiologías comunes. En particular, la obesidad, la ganancia de peso, la dieta no saludable y la inactividad física son los mayores determinantes tanto de la HTA como de la RI. También se ha asociado a la proteína C reactiva, un potente predictor de RI y DM2, con riesgo incrementado de HTA²⁹, lo cual hace pensar que la inflamación sistémica puede ser el mecanismo subyacente para ambos (RI e HTA).

La estrecha relación entre RI e HTA puede ser mejor comprendida en el contexto del síndrome metabólico³.

Tabla 3

Incidencia y odds ratios para el desarrollo de hipertensión o progresión de la presión arterial en los cuartiles (Q) de sensibilidad a la insulina (ISI 0,120), en la muestra total

3.1. Incidencia de hipertensión arterial

Modelo ajustado	Incidencia %	Edad, género	Edad, género, IMC	Edad, género, IMC, PAS, PAD
ISI 0.120 vs. Q1	26.3	Referente	Referente	Referente
ISI 0.120 vs. Q2	18.2	0.77 (0.57-1.04)	0.81 (0.59-1.09)	0.91 (0.66-1.26)
ISI 0.120 vs. Q3	16.5	0.74 (0.54-1.00)	0.81 (0.59-1.12)	1.02 (0.73-1.43)
ISI 0.120 vs. Q4	11.6	0.52 (0.37-0.73) **	0.58 (0.41-0.83)*	0.83 (0.56-1.20)

* p < 0.01, ** p < 0.001. Q = cuartil, PAS = presión arterial sistólica, PAD = presión arterial diastólica, IMC = índice de masa corporal, ISI = sensibilidad a la insulina (insulin sensitivity index)

3.2. Progresión de la presión arterial

Modelo ajustado	Incidencia %	Edad, género	Edad, género, IMC	Edad, género, IMC, PAS, PAD
ISI 0.120 vs. Q1	46.5	Referente	Referente	Referente
ISI 0.120 vs. Q2	44.2	1.00 (0.78-1.27)	1.02 (0.80-1.30)	1.06 (0.83-1.36)
ISI 0.120 vs. Q3	38.2	0.82 (0.64-1.05)	0.86 (0.67-1.11)	0.93 (0.72-1.20)
ISI 0.120 vs. Q4	33.7	0.70 (0.55-0.91)!	0.76 (0.59-0.99)*	0.86 (0.66-1.11)

! p < 0.01, * p < 0.05. Q = cuartil, PAS = presión arterial sistólica, PAD = presión arterial diastólica, IMC = índice de masa corporal, ISI = sensibilidad a la insulina (insulin sensitivity index)

RIESGO DE INSUFICIENCIA CARDIACA

La asociación entre DM2 e insuficiencia cardiaca (IC) está descrita desde hace por lo menos cuatro décadas³⁰, por lo que se sabe que la diabetes mellitus incrementa el riesgo IC en dos a seis veces más³¹. Basados en estas observaciones se incluyó a la DM2 como uno de los criterios para el diagnóstico de IC Estadio A, de acuerdo con la clasificación introducida en 2001³² por la Sociedad Americana de Cardiología (*American College of Cardiology/American Heart Association*), que identifica a los pacientes que están particularmente en alto riesgo de desarrollar IC. Esta clasificación fue modificada en 2005 para incluir también al SM y la obesidad³³, subvalorando la asociación entre las condiciones de RI y el riesgo de IC.

Como ya se ha dicho, se ha asociado la diabetes mellitus con mayor riesgo para desarrollar IC^{30, 34}. También se ha ligado la RI, con o sin diabetes mellitus, a un incremento del riesgo de IC³⁵; aunque esta asociación ha sido inconsistente^{36, 37}, debido en parte a las características variables de las poblaciones estudiadas, así como a las diferencias en el tiempo de seguimiento o aproximaciones desiguales para moldear el riesgo de IC y ajustar las covariables. Asimismo, la obesidad, conceptualizada como el determinante primario de la RI, ha sido también asociada independientemente con la aparición de insuficiencia cardiaca^{38, 39}. Aun así, no es clara

la relación entre obesidad, RI y desenlaces de IC, así como la extensión en que el riesgo de esta asociado a obesidad puede estar mediado por la RI. Más aún, la asociación de RI con IC no ha sido explorada en un estudio de cohorte en poblaciones de mediana edad y seguimiento a largo plazo.

Recientemente, Vardeny y colaboradores⁴⁰ encontraron en una cohorte de la comunidad que la RI (basada en HOMA-RI) se asoció con un riesgo elevado de IC incidental o de novo en aquellos participantes sin diabetes mellitus al inicio del estudio. El riesgo pareció ocurrir en niveles inferiores del umbral de RI previamente definida, de HOMA-RI de 2.5, y no fue modificado por la raza o el IMC; pero la relación entre RI e IC fue más sólida en los participantes más jóvenes, así como en las mujeres y en aquellos con menor riesgo basal de IC. Sin embargo, esta asociación no fue más significativa en niveles de HOMA-RI ≥ 2.5 . La ocurrencia de infarto de miocardio no medió tal asociación (ver gráfico 1 y tabla 4).

No obstante, los hallazgos no son uniformes en estudios previos. El reciente análisis del *Cardiovascular Health Study*, también encontró asociaciones significativas entre las mediciones múltiples de RI (insulina en ayunas, niveles de HOMA-RI y test de tolerancia a la glucosa oral) y la aparición de IC, en una cohorte de adultos mayores⁴¹. Sin embargo, se coincide en que los niveles de insulina en ayunas fueron menos predictivos de IC, y es posible que la combinación de hiperglicemia e hiperinsulinemia confiera mayor riesgo.

En contraste, otro análisis de una cohorte epidemiológica de mayor envergadura no detectó asociaciones entre las variables metabólicas y el desenlace de IC³⁷. En este estudio, los puntajes de HOMA-RI fueron transformados logarítmicamente y evaluados de manera continua, de manera que valores mayores al 95 percentil estuvieron solo marginalmente asociados con IC de novo.

En otra serie de mediciones de glicemia e insuficiencia cardíaca, en individuos mayores de 70 años de edad, se hallaron asociaciones significativas con glucosa en ayunas pero no con HOMA-RI³⁶. De manera similar, en la serie sueca con adultos mayores, HOMA-RI estuvo asociado con la aparición de IC de novo en modelos no ajustados, pero no después del reajuste³⁵.

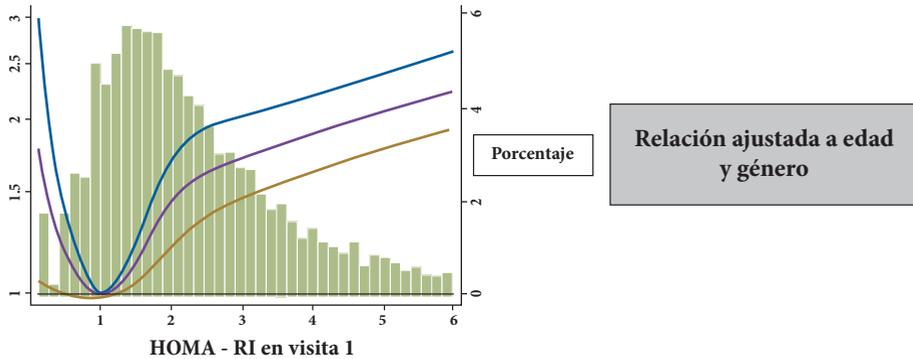
De acuerdo con algunos estudios epidemiológicos, la obesidad ha sido previamente asociada con la aparición de insuficiencia cardíaca, incluyendo el estudio ARIC^{38, 39, 42-44}. La relación entre obesidad, RI e IC es compleja, y es difícil separar las asociaciones causales entre estos factores de riesgo interrelacionados. Así, en la serie de Vardeny⁴⁰, la RI estuvo asociada con insuficiencia cardíaca de novo independientemente del IMC, y esta relación no fue modificada por la condición de obesidad, lo cual sugiere que los desórdenes metabólicos, más allá de la obesidad, podrían jugar un rol importante en el daño al órgano blanco. No obstante, un reciente estudio sugiere que gente obesa metabólicamente saludable puede presentar menor riesgo de IC⁴⁵.

Un número de mecanismos podría explicar la asociación entre RI e IC. Clásicamente, la presencia de un infarto de miocardio es un mediador clave, pero no una constante. En el escenario de RI, el miocardio utiliza ácidos grasos libres y menos glucosa⁴⁶, y esta irregularidad metabólica incrementa la vulnerabilidad a la sobrecarga de presión o isquemia. Por otra parte, la insulina es un factor de crecimiento reconocido y facilita la remodelación cardíaca⁴⁷⁻⁴⁹. Asimismo, la hiperinsulinemia puede llevar a retención de sodio⁵⁰, lo cual potencialmente causa retención de fluidos. Además, los niveles aumentados de insulina activan el sistema nervioso simpático⁵¹, y la RI ha sido ligada a una respuesta más pronunciada a la angiotensina II, que contribuye con las alteraciones estructurales⁵². Sin embargo, la elevación de insulina puede ser solamente un simple marcador de un desorden metabólico, y no mediar *per se* la progresión de la enfermedad cardíaca.

En el otro extremo del espectro clínico, tenemos a los pacientes con documentada IC crónica y el valor pronóstico de la sensibilidad a la insulina (SI). Doehner y colaboradores⁵³ demostraron de manera prospectiva que la menor SI se relacionaba con mayor mortalidad, independientemente de la composición corporal y de marcadores pronósticos establecidos. Esto permite plantear implicancias fisiopatológicas de la progresión de la enfermedad de fondo, así como nuevos objetivos en la terapia.

Gráfico 1. Distribución de los niveles de HOMA-RI y relación entre HOMA-RI y aparición de insuficiencia cardiaca (HOMA-RI, “Homeostatic Model Assessment” - Resistencia a insulina)

Hazard ratio (Ref =1.00)



Hazard ratio (Ref =1.00)

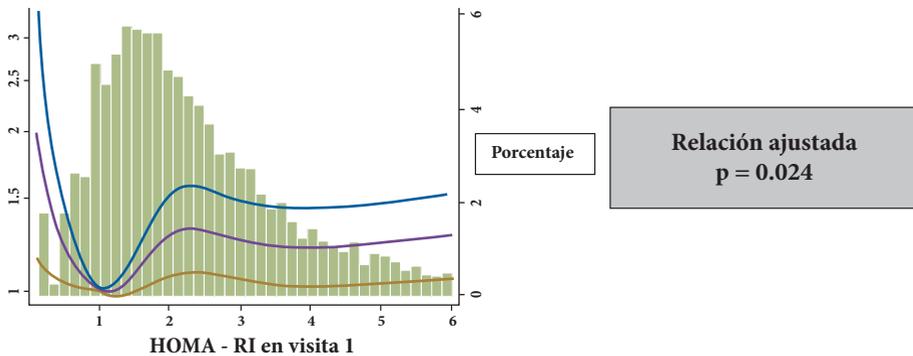


Tabla 4. Niveles de HOMA-RI y riesgo de insuficiencia cardiaca de novo

HOMA-RI	Modelo 1 HR (IC 95 %)	Valor p	Modelo 2 HR (IC 95 %)	Valor p
1.00	1.34 (1.12-1.61)	0.001	0.95 (0.79-1.14)	0.564
1.25	1.53 (1.32-1.78)	< 0.001	1.13 (0.97-1.33)	0.115
1.50	1.58 (1.39-1.80)	< 0.001	1.15 (1.00-1.32)	0.046
1.75	1.55 (1.38-1.74)	< 0.001	1.11 (0.98-1.26)	0.094
2.00	1.61 (1.44-1.79)	< 0.001	1.15 (1.02-1.30)	0.022
2.25	1.67 (1.50-1.85)	< 0.001	1.17 (1.04-1.31)	0.010
2.50	1.58 (1.43-1.76)	< 0.001	1.10 (0.97-1.23)	0.127
2.75	1.55 (1.40-1.72)	< 0.001	1.05 (0.93-1.18)	0.465
3.00	1.51 (1.35-1.68)	< 0.001	1.01 (0.89-1.14)	0.925

Modelo 1, ajustado a edad y género femenino. Modelo 2, ajustado a edad, género femenino, raza, IMC, tabaco, hipertensión, centro de estudio, infarto de miocardio. HR hazard ratio, HOMA-RI Resistencia a la Insulina medido por HOMA (homeostatic model assessment)

RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA

La diabetes mellitus (DM) es un bien definido factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria (EC). La aterosclerosis coronaria se considera acelerada no solo en los pacientes diabéticos, pues también está presente en los individuos prediabéticos con metabolismo anormal de la glucosa, comparados con aquellos metabólicamente normales⁵⁴. En efecto, en una cohorte extensa, se mostró que la alteración del metabolismo de la glucosa (previa a la condición de DM instalada) se asoció a un incremento del riesgo de mortalidad entre 50 a 60 %⁵⁵.

La hiperinsulinemia (marcador de RI) está relacionada con la intolerancia a la glucosa (ITG) y la DM⁵⁶. La evidencia creciente sugiere que la insulina promueve directamente la aterogénesis⁵⁷. En el *Helsinki Policemen Study* se encontró que la hiperinsulinemia sin DM predijo el riesgo de eventos relacionados con EC, durante un periodo de seguimiento de 22 años⁵⁸. Los pacientes con hiperinsulinemia pueden presentar vulnerabilidad incrementada de la placa, inclusive antes de presentar DM. Sin embargo, son escasos los estudios que han evaluado directamente esta relación.

Estudios previos han indicado que el grado de estenosis causado por las lesiones culpables en los síndromes coronarios agudos (SCA) no necesariamente es severo en la angiografía coronaria semanas a meses antes del inicio de los síntomas⁵⁹. Se piensa que contribuye al inicio del SCA la disrupción de la placa vulnerable asociada con estenosis angiográfica leve a moderada y subsecuente trombosis⁶⁰. La disrupción de la placa y la oclusión aguda ocurren en los lugares de placa vulnerable con alto contenido lipídico cubierto por una delgada capa fibrosa^{61, 62}.

Recientemente Kawasaki *et al.*⁶³ desarrollaron la técnica de ultrasonido integrado con un dispositivo intravascular (IVUS) para identificar los diferentes componentes de la placa aterosclerótica en arterias coronarias humanas *in vivo*. Mitsuhashi *et al.*⁶⁴ publicaron una serie con 82 pacientes no diabéticos que cursaron con SCA y correlacionaron los hallazgos del IVUS en lesiones coronarias no culpables con estenosis leve a moderada. Demostraron que la hiperinsulinemia estuvo asociada con un incremento del contenido lipídico, así como con un mayor volumen de la placa, que condicionaría mayor vulnerabilidad de esta (ver gráfico 2).

Iguchi *et al.*⁶⁵ enrolaron 155 pacientes sometidos a intervención percutánea coronaria y describieron las características de las placas culpables a través de tomografía de coherencia óptica. Guiado por el criterio de HOMA-RI > 2.50 como evidencia de RI, encontraron que las placas coronarias en estos pacientes tenían mayor carga lipídica que aquellos con valores inferiores de HOMA-RI (83 % vs. 59 %, $p = 0.004$).

Si bien varios estudios tipo cohorte de gran escala han documentado que la RI y la hiperinsulinemia están asociadas con riesgo incrementado de eventos cardiovasculares^{66, 67, 68}, se conoce poco sobre el impacto de la RI en la evolución clínica de los pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP). Por un lado, estos pacientes muestran un mayor riesgo de eventos recurrentes⁶⁹, pero en pequeñas series también se ha encontrado que la RI se asocia a proliferación tisular neointimal de los *stents* coronarios y a progresión de lesiones coronarias *de novo* en pacientes que requirieron hemodiálisis^{70, 71}.

Al respecto, Uetani *et al.*⁷² evaluaron a 516 pacientes consecutivos sometidos a ICP electivo con *stents* recubiertos con drogas. Se midieron varios parámetros después del procedimiento y la RI se determinó mediante HOMA. En el análisis de regresión múltiple, HOMA-RI, se asoció independientemente con la elevación de troponina T y, durante el seguimiento, que se extendió durante 623 días, los individuos con los terciles más elevados de HOMA-RI mostraron el mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Es más, los modelos de riesgo proporcionales de tipo Cox identificaron a HOMA-RI como un predictor independiente de pronóstico adverso aun después de los ajustes clínicos y de procedimientos.

Los efectos aterogénicos del estado de hiperinsulinemia incluyen promoción de fenómenos inflamatorios y disfunción endotelial⁷³, síntesis de colesterol y de sus subfracciones, así como degradación de la lipoproteína de baja densidad (LDL-c) por los monocitos, entre otros^{74, 75, 76}. Sin embargo, el tema aún despierta controversia por otros hallazgos opuestos a los mencionados^{77, 78}.

Gráfico 2. Hiperinsulinemia y placa ateromatosa en arterias coronarias

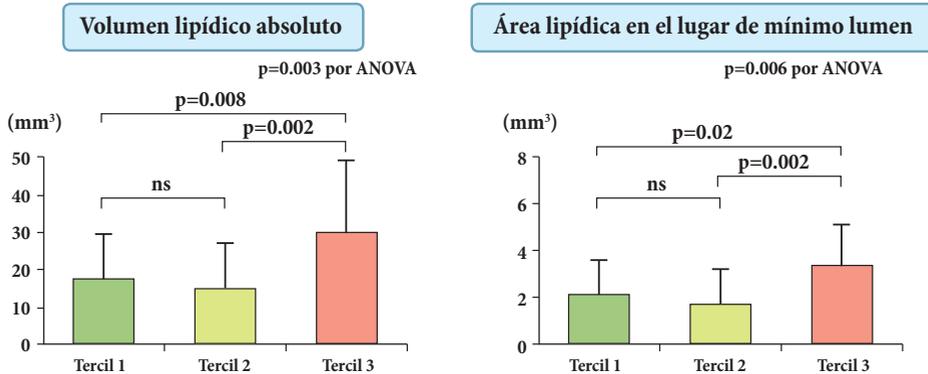


Tabla 5. Relación entre insulina (área bajo la curva, en terciles) y carga lipídica de las placas no culpables (volumen absoluto y área en estenosis más severa)

Área bajo la curva en insulina Tercil (T)	Volumen lipídico absoluto mm ³	Área lipídica en máxima estenosis, mm ²
T3 vs. T2 vs. T1	29.9 vs. 15.3 vs. 17.7 (±22.5 vs. ±12.6 vs. ±12.7)	3.4 vs. 1.7 vs. 2.1 (±1.5 vs. ±1.6 vs. ±1.5)
ANOVA	0.003	0.006

RIESGO DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

El estado de resistencia a la insulina se encuentra reconocido como un factor de riesgo para enfermedad coronaria; sin embargo, el efecto de la RI no está definido en el riesgo de eventos cerebrovasculares (ECeV). Hace un tiempo, Kario y colaboradores encontraron en una población adulta mayor, hipertensa y asintomática, que la hiperinsulinemia parece asociarse a infartos cerebrales silentes, fundamentalmente de tipo lacunar y subcortical de la sustancia blanca⁸⁰.

Recientemente se han presentado los datos del *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III)⁷⁹, en relación con este tópico. De una población adulta de 16 573 \geq 20 años de edad, se sometieron al análisis 9230 no gestantes y en ayunas \geq 8 horas. La ECeV estuvo presente en el 1.8 %, pero la prevalencia varió en orden creciente según los ascendientes cuartiles de resistencia a la insulina, desde 0.6 % a 4.3 %. La RI se determinó a través de HOMA-RI, cuyo valor promedio fue de 1.58. Sin embargo, los pacientes con ECeV mostraron un valor significativamente mayor (2.32 vs. 1.56, $p < 0.001$). En la tabla 6 se muestran los valores de OR (ajustados y no ajustados) para presentar un evento cerebrovascular, documentándose asociación significativa con RI.

Tabla 6. Riesgo de evento cerebrovascular según cuartiles de resistencia a la insulina

Cuartil de RI, Q HOMA-RI	OR (IC 95 %) ECeV, sin ajustar	Valor p	OR (IC 95 %) ECeV, ajustado	Valor p
Q1 (0.90-3.48)	1.77	0.094 (0.76-2.74)	1.44	0.259
Q2 (1.34-5.20)	2.64	0.006 (0.82-2.91)	1.54	0.177
Q3	7.25 (3.58-14.68)	<0.001	2.76 (1.26-6.06)	0.012

Referencias bibliográficas

1. Kahn R, Buse J, Ferrannini E et al. The metabolic síndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2005; 48: 1684-1699.
2. Reaven G. Why syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. *Cell Metabolism*. 2005; 1: 9-14.
3. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.
4. Grundy S, Cleeman J, Daniels S et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112: 2735-2752.
5. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome; a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059-1062.
6. Dekker J, Girman C, Rhodes T et al. Metabolic syndrome and 10 year cardiovascular disease risk in the Hooorn Study. *Circulation*. 2005; 112: 666-673.
7. Rutter M, Meigs J, Sullivan L et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome and incident cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2005; 54: 3252-3257.
8. Hedblad B, Nilsson P, Engström G et al. Insulin resistance in nondiabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. *Diabet Med*. 2002; 19: 470-475.
9. Hanley A, Williams K, Stern M, Haffner S. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1177-1184.
10. Resnick H, Jones K, Routolo G et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome and the risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2003; 26: 861-867.
11. Facchini F, Hua N, Abbasi F et al. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol*. 2001; 86: 3574-3578.
12. Zethelius B, Lithell H, Hales C et al. Insulin sensitivity, proinsulin and insulin as predictors of coronary heart disease. A population-based 10 year, follow up study in 70-year-old men using the euglycaemic insulin clamp. *Diabetologia*; 2005; 862-867.
13. Sundström J, Risérus U, Byberg L et al. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ*. 2006; 332: 878-882.
14. Matthews D, Hosker J, Rudenski A et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-419.
15. Bonora E, Targher G, Alberiche M et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000; 23: 57-63.
16. Jeppesen J, Hansen T, Rasmussen S et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome and the risk of incident cardiovascular disease: a population based study. *J Am Coll Cardio*. 2007; 49: 2112-2119.
17. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidem*. 1993; 137: 959-965.
18. Katz A, Nambi S, Mather K et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2402-2410.
19. Gutt M, Davis C, Spitzer S et al. Validation of the insulin sensitivity index ISI (0,120): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000; 47: 177-184.
20. Hu F, Stampfer M. Insulin resistance and hypertension: the chicken-egg question revisited. *Circulation*. 2005; 112: 1678-1680.
21. Welborn T, Breckenridge A, Rubinstein A et al. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet*. 1966; 1: 1336-1337.

22. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med.* 1987; 317: 350-357.
23. Reaven G, Hoffman B. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension. *Lancet.* 1987; 2: 435-436.
24. Ärnlöv J, Pencina M, Nam B et al. Relations of insulin sensitivity to longitudinal blood pressure tracking: variations with baseline age, body mass index and blood pressure. *Circulation.* 2005; 112: 1719-1727.
25. Carnethon M, Fortmann S, Palaniappan L et al. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987. 1998. *Am J Epidemiol.* 2003; 158: 1058-1067.
26. Kern W, Peters A, Born J et al. Changes in blood pressure and plasma catecholamine levels during prolonged hyperinsulinemia. *Metabolism.* 2005; 54: 391-396.
27. Anderson E, Hoffman R, Balon T et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest.* 1991; 87: 2246-2252.
28. Hu G, Jousilahti P, Peltonen M et al. Urinary sodium and potassium excretion and the risk of type 2 diabetes: a prospective study in Finland. *Diabetologia.* 2005; 48: 1477-1483.
29. Sesso H, Buring J, Rifai N et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA.* 2003; 290: 2945-2951.
30. Kannel W, Hjortland M, Castelli W. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1974; 34: 29-34.
31. Goyal A, Norton C, Thomas T et al. Predictors of incident heart failure in a large insured population: a one million person-year follow-up study. *Circ Heart Fail.* 2010; 3: 698-705.
32. Hunt S, Baker D, Chin M et al. ACC / AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 2191-2013.
33. Hunt S, Abraham W, Chin M et al. ACC / AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: e1-e82.
34. Iribarren C, Karter A, Go A et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation.* 2001; 103: 2668-2673.
35. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005; 294: 334-341.
36. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Harris T et al. Glycemic status and incident heart failure in elderly without history of diabetes mellitus: the health, aging and body composition study. *J Card Fail.* 2009; 15: 593-599.
37. Bahrami H, Bluemke D, Kronmal R et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 1775-1783.
38. Kenchaiah S, Evans J, Levy D. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347: 305-313.
39. Loehr L, Rosamond W, Poole C et al. Association of multiple anthropometrics of overweight and obesity with incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circ Heart Fail* 2009; 218-224.
40. Vandeny O, Gupta D, Claggett B et al. Insulin resistance and incident heart failure: the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *J Am Coll Cardiol HF.* 2013; 1: 531-536.
41. Banerjee D, Biggs M, Mencer L et al. Insulin resistance and risk of incident heart failure: Cardiovascular Health Study. *Circ Heart Fail.* 2013; 6: 364-370.

42. He J, Ogden L, Bazzano L et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Int Med.* 2001; 161: 996-1002.
43. Chen Y Vaccanno V, Williams C et al. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *A J Med.* 1999; 106: 605-612.
44. Murphy N, MacIntyre K, Stewart S et al. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15,000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J.* 2006; 27: 96-106.
45. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P et al. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome and compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll de Cardiol.* 2011; 58: 1343-1350.
46. Witteles R, Fowler M. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanism and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 93-102.
47. Devereux R, Roman M, Paranicas M et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation.* 2000; 101: 2271-2276.
48. Rutter M, Parise H, Benjamin E et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003; 107: 448-454.
49. Sundstrom J, Lind L, Nystrom N et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000; 101: 2595-2600.
50. DeFronzo R, Cooke C, Andres R et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest.* 1975; 55: 845-855.
51. Anderson E, Hoffman R, Balon T et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest.* 1991; 87: 2246-2252.
52. Sartori M, Ceolotto G, Papparella I et al. Effects of angiotensin II and insulin on ERK1/2 activation in fibroblasts from hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2004; 17: 604-610.
53. Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P et al. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1019-1026.
54. Coutinho M, Gerstein H, Wang Y et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed 12.4 years. *Diabetes Care.* 1999; 22: 233-240.
55. Barr E, Zimmet P, Welborn T et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation.* 2007; 116: 151-157.
56. Reusch J, Draznin B. Atherosclerosis in diabetes and insulin resistance. *Diabetes ObesMetab.* 2007; 9: 455-63.
57. Stout R. Insulin and atheroma: 20-yr perspective. *Diabetes Care.* 1990; 13: 631-654.
58. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M et al. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation.* 1998; 98: 398-404.
59. Little W, Constantinescu M, Applegate R et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation.* 1988; 78: 1157-1166.
60. Fuster V, Badimon L, Badimon J et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med.* 1992; 326: 242-250.
61. Varnave A, Mills P, Davies M. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002; 105: 939-943.

62. Yamagishi M, Terashima M, Awano K et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 106-111.
63. Kawasaki M, Takatsu H, Noda T et al. In vivo quantitative tissue characterization of human coronary arterial plaques by use of integrated backscatter intravascular ultrasound and comparison with angioscopic findings. *Circulation*. 2002; 105: 2487-2492.
64. Mitsuhashi T, Hibi K, Kosuge M et al. Relation between hyperinsulinemia and nonculprit plaque characteristics in nondiabetic patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol Img*. 2011; 4: 392-401.
65. Iguchi T, Hasegawa T, Otsuka K et al. Relationship between insulin resistance and coronary plaque vulnerability assessed by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(10): E1159.
66. Robins S, Rubins H, Faas F et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care*. 2003; 26: 1513-1517.
67. Tenenbaum A, Adler Y, Boyko V et al. Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease. *Am Heart J*. 2007; 153: 559-565.
68. Lakka H, Lakka T, Tuomilehto J et al. Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch Int Med*: 2000; 160: 1160-1168.
69. Hirsh J, Bhatt D. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Int Med*. 2004; 164: 2106-10.
70. Takagi T, Akasaka T, Yamamuro A et al. Impact of insulin resistance on neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation: intravascular ultrasound studies. *J Diabetes Complications*. 2002; 16: 50-55.
71. Nishimura M, Tokoro T, Nishida M et al. Association of insulin resistance with de novo coronary stenosis after percutaneous coronary artery intervention in hemodialysis patients. *Nephron ClinPract*. 2008; 109: 9-17.
72. Uetani T, Amano T, Harada K, et al. Impact of insulin resistance on post-procedural myocardial injury and clinical outcomes in patients who underwent elective coronary interventions with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2012; 5: 1159-1167.
73. Bansilal S, Farkouh M, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007; 99: 6B-14B.
74. Stout R. The effect of insulin and glucose on sterol synthesis in cultured rat arterial smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 1977; 27: 271-278.
75. Young I, Stout R. Effects of insulin and glucose on the cells of the arterial wall: interaction of insulin with dibutyryl cyclic AMP and low density lipoprotein in arterial cells. *Diabetes Metab*. 1987; 133: 301-306.
76. Krone W, Naegele H, Behnke B et al. Opposite effects of insulin and catecholamines on LDL-receptor activity in human mononuclear leukocytes. *Diabetes*. 1988; 37: 1386-1391.
77. Shamir R, Shehadeh N, Rosenblat M et al. Oral insulin supplementation attenuates atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 104-110.
78. Dandona P, Aljada A, Mohanty P et al. Insulin suppresses plasma concentration of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9. *Diabetes Care* 2003; 26: 3310-3314.
79. Kim J, Purushottam B, Amanullah A et al. The effect of insulin resistance on the risk of stroke among National Health and Nutrition Examination Survey III participants aged 20 years and older. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(10A): A155-E1448.
80. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H et al. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 871-877.

RESISTENCIA A LA INSULINA Y PREDIABETES

Dr. Héctor Valdivia Carpio

La insulina es la principal hormona que en los tejidos regula el metabolismo de los diferentes nutrientes para su oxidación o almacenamiento. La deficiencia de esta hormona para regular apropiadamente el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos libres se denomina **resistencia a la insulina** (RI). Este estado se observa con mayor frecuencia en pacientes con sobrepeso u obesidad, y se puede presentar tanto a nivel muscular como hepático.

La diabetes mellitus (DM) se define como “un conjunto de enfermedades metabólicas” que tienen como base fisiopatológica factores genéticos y ambientales. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) por lo general son de edad mediana, con diversos grados de sobrepeso, sedentarios y con una alimentación hipercalórica crónica. Dichas características han sido consideradas como causantes del desarrollo de diversas alteraciones de la homeostasis metabólica, especialmente de grasa y carbohidratos¹.

La intolerancia a la glucosa (IG) o prediabetes es una etapa previa al desarrollo de la DM y puede ser de duración variable. Entre 6-10 % de los pacientes con IG de ayuno y 30-40 % de aquellos con intolerancia a la glucosa, tanto de ayuno como dos horas postcarga de glucosa, evolucionan a DM2 en el lapso de diez años. La IG postcarga de glucosa es un estado de RI y un factor de riesgo mayor para DM2, comparado con la IG de ayuno. En un estudio multinacional de sujetos no diabéticos cuyos padres sí lo eran, evaluados cuando su edad oscilaba entre 30-50 años, se encontró que por lo menos un 28 % ya tenían algún grado de IG².

Las alteraciones bioquímicas se pueden detectar desde edades tempranas; por ejemplo, estados de resistencia a la insulina (RI) y, en los adultos, etapas de intolerancia a la glucosa (“prediabetes”), los cuales mayormente no presentan manifestaciones clínicas. Es necesario tener presente que muchos sujetos normoglicémicos mantienen su glicemia normal a pesar de tener RI en un grado semejante a los pacientes con DM2³.

Aproximadamente entre 20-30 % de los niños obesos ya tienen prediabetes y la progresión a DM2 es más rápida que en los adultos debido a la ganancia continua de peso⁴. En niños con DM2 y obesidad también se ha observado que durante la etapa de IG o prediabetes mostraban severa RI y disfunción precoz de las células beta pancreáticas⁵. Más aún, en adolescentes obesos con glicemias dos horas postglucosa entre 120-139 mg/dl (menores a las consideradas como rango de prediabetes), ya se puede detectar resistencia a la insulina y menor secreción de esta⁶.

Tanto los niveles de glicemia como la sensibilidad a la insulina empiezan a cambiar aproximadamente unos 13 años antes del inicio de la DM2. Las glicemias aún permanecen dentro de los rangos de normalidad hasta unos 2-6 años previos al diagnóstico de la DM, la cual ocurre abruptamente. Estos resultados indican que la RI se inicia muchos años antes del desarrollo de la DM, y que la disminución de la función de las células beta ya está presente en el estado prediabético⁷.

¿QUÉ ES PRIMERO, LA RESISTENCIA A LA INSULINA O LA HIPERINSULINEMIA?

Quizás la discrepancia fisiopatológica de la DM2 es sobre el mecanismo inicial de la hiperglicemia patológica.

A) **La hipótesis más sostenida es que la RI es lo primero que se establecería.** Al parecer la RI se desarrollaría desde temprana edad. Es de evolución crónica y por diversos periodos se asocia a glicemias normales, tanto de ayunas como postprandiales, debido a la “hiperinsulinemia compensadora”. Posteriormente se presenta hiperglicemia, primero en ayunas y luego postprandial, causada por una progresiva menor secreción de insulina, terminando en hiperglicemia en niveles diagnósticos de prediabetes y luego de DM. La mayoría de estos estudios no evaluaron la RI.

B) **La hipótesis de la hiperinsulinemia como evento primario de la DM2.** El defecto primario sería una disfunción de las células beta, asociada a hipersecreción de insulina. La hiperinsulinemia induciría con el tiempo una RI debido a la disminución de los receptores para insulina (*down regulation*). Posteriormente se planteó que la RI sería un mecanismo de adaptación tanto para la hiperinsulinemia como para la dislipidemia, en el sentido de que el exceso de lípidos y aminoácidos puede producir hiperinsulinemia, aun en presencia de glicemias normales, con el fin de inducir su almacenamiento en los tejidos blanco. Asimismo, no se produciría hipoglicemia porque la captación de glucosa a nivel muscular y del tejido graso estaría disminuida debido a la RI^{8,9}.

Otra causa de hiperinsulinemia se ha relacionado con las especies reactivas de oxígeno (superóxidos, óxido nítrico y peróxidos), los cuales podrían estimular directamente la secreción de insulina¹⁰.

Un hallazgo interesante es que la hiperinsulinemia basal (niveles de insulina de ayunas en el quintil superior de la muestra de estudio) fue el mayor predictor de DM2 en sujetos normoglicémicos que fueron seguidos durante 24 años, al cabo de los cuales la mitad de ellos desarrollaron IG de ayunas o postcarga de glucosa y luego DM2¹¹. En este estudio de carácter epidemiológico no se evaluó la RI, por lo que no puede precisarse qué anomalía fue primero, pero lo mencionamos porque la hiperinsulinemia era considerada un “marcador” de RI. Sin embargo, otros estudios reportan que la hiperinsulinemia no siempre cursa asociada a RI¹².

C) **El concepto de que existirían dos fenotipos de DM.** En algunos pacientes el defecto primario se inicia a nivel de las células beta, conduciendo a una alteración en la secreción de insulina. Estos individuos generalmente son delgados. Por otro lado, en otros pacientes el defecto primario es una menor sensibilidad tisular a la insulina, especialmente a nivel muscular y hepático. En este caso, los sujetos afectados generalmente son obesos¹³.

D) **El concepto bimodal.** También se ha sugerido que la hiperinsulinemia sería tanto una consecuencia como una causa de resistencia a la insulina¹⁴.

E) **Factores neurológicos y hormonales.** Desde hace varios años y hasta la fecha se está dando énfasis a la participación de factores neurológicos y hormonales como causantes primarios del desarrollo de la hiperglicemia. Asimismo, la RI estaría más relacionada con la adiposidad, la lipotoxicidad, el estrés oxidativo y la liberación de adipocinas^{15,16}.

Estos diferentes conceptos implican que todavía no se conocen bien los eventos iniciales o generadores del desarrollo de la hiperglicemia patológica. Incluso, la base genética de la enfermedad, que es aceptada universalmente, sigue siendo investigada, a fin de determinar los genes comprometidos.

FISIOPATOLOGÍA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA PREDIABETES/DM2

Lipotoxicidad

El término “lipotoxicidad” se introdujo hace varios años y se refería a los efectos perjudiciales de la acumulación de triglicéridos en varios órganos, como el músculo, el hígado y las células beta, condicionando resistencia a la insulina^{17,18}. En estudios de sensibilidad a la insulina y su relación con lípidos en el músculo esquelético realizados con el método de *clamp* euglicémico en los indios pimas, se sugirió que la sensibilidad a la insulina está influenciada tanto por los triglicéridos locales como por los lípidos circulantes¹⁹.

Por otra parte, en pacientes con obesidad y DM2 se ha demostrado una menor oxidación de ácidos grasos libres, los cuales inducen RI a nivel hepático, estimulando la gluconeogénesis y a la vez disminuyendo la captación muscular de glucosa, y promoviendo que sean utilizados como fuente de energía²⁰. Los AGL no solamente inducen RI, sino que también alteran la estructura y la función de las células beta, induciendo aumento de las especies reactivas de oxígeno y de la lipoapoptosis, así como supresión de la proliferación celular²¹.

Sea cual fuere el mecanismo de la acumulación de triglicéridos, existen evidencias de que la interacción con la acción de la insulina son causadas por un aumento correspondiente en ciertas moléculas de lípidos activos tales como diacilglicerol, cerámidas o acil-CoA, más que por el aumento de triglicéridos *per se*²². El hallazgo de que los atletas sensibles a la insulina muestran niveles mucho más altos de triglicéridos intramiocelulares, apoya la sugerencia de que la causa de la RI muscular sería más dependiente de los metabolitos mencionados²³.

El acúmulo de lípidos, especialmente de triacilglicerol y diacilglicerol, se explica por la deficiencia de enzimas encargadas de su hidrólisis, como la lipasa de triglicéridos muscular y la lipasa hormono-sensible. El diacilglicerol induce a su vez RI, al menos en parte, vía activación del PKC^{24,25}.

Papel de la resistencia a la insulina en la fisiopatología de la prediabetes

Todos los sujetos con prediabetes o intolerancia a la glucosa (de ayunas o postcarga de glucosa) al igual que los sujetos con DM2 tienen deficiente secreción de insulina y resistencia a esta²⁶. La RI se acompaña de una mayor producción hepática de glucosa, menor disponibilidad de glucosa al músculo y una mayor lipólisis, todo lo cual termina en un aumento de los ácidos grasos plasmáticos e hiperglicemia²⁷. Esta RI ya puede detectarse en sujetos con alto riesgo para DM2 pero con tolerancia a la glucosa normal^{28,29}.

Una de las controversias más resaltantes en lo que a RI se refiere, es su presencia en la prediabetes. La intolerancia a la glucosa puede ser en ayunas, postglucosa o en ambas etapas a la vez, pero la evaluación de la RI dio resultados discrepantes. Mientras algunos reportaban mayor RI en ayunas, otros encontraban más RI en la etapa postglucosa³⁰. Gran parte de estas controversias podría explicarse por la metodología empleada. Un grupo de investigadores manifestaban que el método HOMA es poco seguro en la evaluación de la sensibilidad a la insulina³¹. Por ejemplo, cuando se utilizaba el método HOMA-IR los pacientes con IG en ayunas mostraban mayor RI, comparados con los pacientes con IG postcarga de glucosa. Sin embargo, cuando se empleaba el método *clamp* hiperglicémico euglicémico, ocurría lo contrario: los IG postglucosa mostraban mayor RI^{32,33}.

Otra explicación de estas contradicciones sería que estos dos estados de resistencia a la insulina, en IG de ayunas o postcarga de glucosa, tienen diferente fisiopatología. Los sujetos con IG en ayunas aislada muestran RI hepática con sensibilidad a la insulina normal o ligeramente disminuida a nivel muscular, mientras aquellos con IG postcarga de glucosa presentan predominantemente RI muscular y ligera RI hepática^{34,35}.

Uno de los factores que probablemente interfiere en la correcta evaluación de la resistencia a la insulina es la obesidad, especialmente en lo que se refiere a su distribución corporal. La mayoría de estudios encuentran RI en todos los fenotipos de prediabetes, especialmente en la IG postglucosa. Sin embargo, al realizar ajustes para el IMC y distribución de la grasa corporal (relación cintura/cadera), se eliminan las diferencias en la sensibilidad a la insulina en estos subgrupos de prediabetes, lo cual sugiere que las diferencias en la sensibilidad a la insulina se deben a diferencias en la obesidad³⁶. Hallazgos semejantes se han descrito en adolescentes obesos, lo que reforzaría la hipótesis de que la disposición de la grasa corporal sería uno de los factores principales en el desarrollo de la RI³⁷. Más adelante ampliaremos este aspecto de la obesidad.

ETIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA PREDIABETES

Factores genéticos

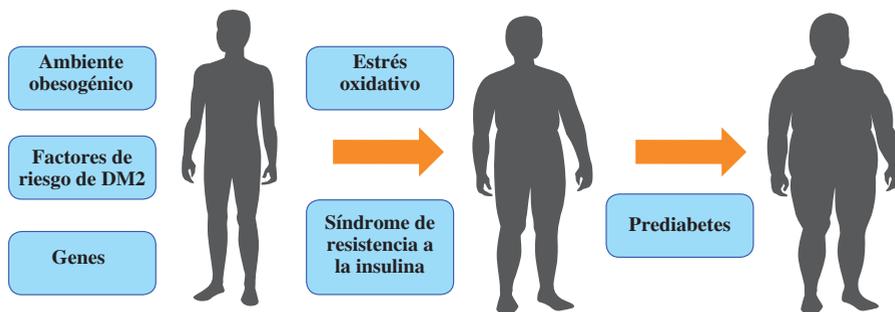
La RI es un rasgo hereditario³⁸; no obstante, sus aspectos genéticos son menos evidentes que la asociada a la disfunción de las células beta. Los genes que mayormente se reportan son los polimorfismos del PPAR γ P12A y K121Q (gen que codifica la ectoenzima nucleótido pirofosfato fosfodiesterasa, ENPP1)^{39,40}.

Rol del tejido adiposo

Es un concepto universal aquel que indica la existencia de una relación directa entre obesidad y riesgo de DM2. Incluso esta relación ya puede objetivarse en muchos pacientes desde los primeros indicios de ganancia de peso, aun dentro del rango considerado normal⁴¹. Algunos años atrás se sugería que la RI y la subsecuente hiperinsulinemia asociadas a la obesidad se daban debido a una hipersecreción pancreática y a una menor depuración hepática de insulina, tanto en ayunas como postprandial y postcarga de glucosa (oral o IV)⁴². Posteriormente, este concepto fue cuestionado por otros autores. Por ejemplo, la remoción quirúrgica de grasa, al menos mediante liposucción, no mejora las variables metabólicas⁴³. Asimismo, las glitazonas aumentan la adipogénesis y la masa grasa, pero disminuyen la hiperinsulinemia y mejoran la sensibilidad a la insulina⁴⁴.

Fundamentalmente, el mayor riesgo que brinda la obesidad en pacientes con prediabetes/ DM2 está asociado a un aumento de los AG libres causado por la RI, producto de la mayor actividad lipolítica. Se han propuesto varios mecanismos para explicar cómo un exceso de AG disminuye la sensibilidad a la insulina. El tejido adiposo es un órgano endocrino activo; no solamente regula la masa grasa y la homeostasis de los nutrientes, sino que libera varios mediadores llamados “adipokinas”, que intervienen en la homeostasis de la presión arterial, así como en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, y en fenómenos inflamatorios y ateroscleróticos. Asimismo, tienen un rol decisivo en la aparición de la resistencia a la insulina⁴⁵.

La inflamación crónica de bajo grado que ocurre en el tejido adiposo de los individuos obesos también es un factor patogénico de la RI. Se desconoce cuál es el factor desencadenante de este proceso; sin embargo, se han reportado factores como hipoxia del tejido adiposo, estrés del retículo endoplásmico, y activación del proceso de inmunidad innata mediada por los AG saturados. Incluso, se considera un rol importante de los macrófagos y los linfocitos T en la coordinación de este proceso autoinmune.



Evolución natural de un paciente con prediabetes/DM2. Si hubiera factores de riesgo para DM2, así como una serie de condiciones ambientales (mayor ingesta calórica, sedentarismo, incremento de peso) y existiera una base genética desfavorable, el paciente desarrollará una serie de cambios metabólicos que llevarán a una serie de fenómenos inflamatorios y a un gran estrés oxidativo. Con el tiempo, si estas condiciones persisten, puede progresar a prediabetes y luego a diabetes mellitus 2.

GRASA VISCERAL, RESISTENCIA A LA INSULINA, PREDIABETES/DM

Grasa visceral

Uno de los principales mecanismos fisiopatológicos de la RI y la DM2 es la asociación entre el contenido de grasa corporal y las alteraciones metabólicas que ello conlleva; pero la mayoría de los trabajos iniciales utilizaron como índice de obesidad el índice de masa corporal (IMC). Sin embargo, esta relación tiene muchas variaciones; por ejemplo, si bien la grasa subcutánea, intraabdominal e intramiocelular se correlacionan bien con la RI, esta asociación solamente se mantiene positiva hasta un IMC de 30 kg/m² y, por encima de este nivel, la correlación únicamente existe con la grasa visceral⁴⁶.

Posteriores estudios confirmaron que la relación era significativa con la grasa visceral. Estudios en ratas con obesidad genética o inducida por dieta, demostraron que la remoción de este tipo de grasa se acompañaba de mejoría en la sensibilidad a la insulina a nivel hepático y muscular, así como de la homeostasis de la glucosa. Este efecto fue asociado con la reducción de adipokinas inflamatorias conocidas, las cuales pueden inducir RI^{47,48}.

Una de las principales características de la obesidad visceral es la inflamación crónica, a la cual se la ha asociado no solo con la prediabetes y la DM2, sino incluso con el mal control glicémico⁴⁹. La grasa visceral también ha sido considerada predictor de enfermedad hepática grasa no alcohólica⁵⁰ y de microalbuminuria⁵¹.

A nivel hepático la inflamación crónica asociada a la obesidad visceral induce RI. Esta se debe a la inhibición del proceso de señales de la insulina en los hepatocitos, tanto a nivel del receptor de insulina como del sustrato del receptor de insulina vía activación de los SOCs-3 (proteína supresora de la señalización por citocinas-3). La consecuencia final es una menor supresión de la producción hepática de glucosa con la hiperglicemia subsiguiente⁵².

Por otra parte, los pacientes con obesidad mórbida resistentes a la insulina se diferencian de los sensibles a la insulina en que tienen mayor infiltración de macrófagos, menor cantidad de adiponectina y más acumulación de grasa visceral, independientemente de la grasa corporal total, lo cual apoya el concepto de que la inflamación y la liberación de adipokinas determinan las diversas alteraciones metabólicas que incrementan el riesgo de prediabetes/diabetes⁵³. Estos resultados remarcan la estrecha asociación entre la distribución de la grasa corporal, más que con la cantidad de grasa corporal total y las alteraciones inflamatorias y metabólicas.

Entre los factores que caracterizan el mayor impacto metabólico de la grasa visceral están un mayor abastecimiento de ácidos grasos libres al hígado debido a la mayor lipólisis y al acceso directo por la vena porta (solamente para la grasa del epiplón mayor), mayor acúmulo de células inflamatorias y menor respuesta a los receptores PPAR-gamma⁵⁴.

Grasa subcutánea

Frecuentemente se la considera como poco importante en el desarrollo de RI; sin embargo, algunos estudios sugieren que esto no siempre es así. Existirían dos capas de tejido adiposo subcutáneo funcionalmente diferentes, y la capa más profunda también se asociaría a RI⁵⁵. En pacientes obesos resistentes a la insulina se han encontrado adipocitos agrandados en la grasa subcutánea, semejantes a los descritos en el epiplon mayor. Se ha sugerido que este tipo de adipocitos, que son más resistentes a la insulina, podrían ser los mayores determinantes de la RI corporal total en este fenotipo de pacientes⁵⁶.

Al respecto un estudio reciente apoyaría estos resultados, como el que se realizó en mujeres obesas sometidas a cirugía bariátrica, en quienes se observó dos años después gran mejoramiento de la sensibilidad a la insulina, asociada más a una reducción del volumen de los adipocitos de la grasa subcutánea que a la reducción de la grasa corporal total⁵⁷.

Grasa hepática

Contrario al rol significativo de la grasa visceral, algunos consideran que el papel que juega la grasa hepática es el factor más importante en la fisiopatología de la resistencia a la insulina y la hiperglicemia. Es considerada el mayor determinante de prediabetes, incluso en personas con grasa visceral normal. Esta asociación se debería a la mayor producción hepática de una proteína: la fetuina-A. Esta proteína es un inhibidor natural de la tirosina-kinasa del receptor de insulina a nivel hepático y muscular, y en humanos se ha demostrado una estrecha asociación con RI, hígado graso no alcohólico y prediabetes^{58,59}.

Experimentos *in vitro* revelan que la fetuina-A disminuye la captación de glucosa a nivel muscular, alterando la traslocación de los GLUT4 a la membrana celular. Estudios en pacientes con hígado graso no alcohólico y RI sometidos a ejercicio, muestran disminución de la fetuina, y ello se asocia con mejoría de la tolerancia a la glucosa⁶⁰.

INACTIVIDAD FÍSICA Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La contracción del músculo esquelético aumenta el transporte de glucosa tanto en individuos sanos como en pacientes con DM2. La falta de actividad física puede asociarse a una disminución de la oxidación de los ácidos grasos, lo que determinaría un almacenamiento de lípidos dentro de la célula muscular y posterior resistencia a la insulina. El ejercicio regular aumenta la sensibilidad a la insulina y reduce la RI y la hiperinsulinemia⁶¹.

La insulina activa la traslocación de los GLUT4 a la superficie celular vía una cascada de señales, mientras que la contracción muscular lo hace vía activación de una proteína quinasa 5-AMP⁶². En pacientes con obesidad mórbida persiste la menor oxidación de AG a pesar de bajar de peso. Sin embargo, con el ejercicio aumenta dicha oxidación en grado semejante a lo que ocurre en sujetos no obesos⁶³.

Tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia mejoran la acción de la insulina, el control de la glicemia, la oxidación y el almacenamiento de las grasas en el músculo. La captación de glucosa, estimulada por la insulina en el músculo esquelético, predomina en el descanso y se altera en la DM2, mientras que la contracción muscular estimula la captación de glucosa vía un mecanismo aditivo, separado, no alterado por la DM2 o la RI⁶⁴. Intervenciones estrictas en el estilo de vida personal y familiar permiten obtener grandes beneficios, tales como controlar la ganancia de peso, mejorar la sensibilidad a la insulina, normalizar la glicemia y el perfil de lípidos⁶⁵. Incluso, la mejoría persiste hasta un año después de suspender el tratamiento⁶⁶.

Hay que remarcar que la actividad física tiene poco efecto sobre la progresión a DM2 en individuos con intolerancia a la glucosa en ayunas aislada, pero es protectora en aquellos con intolerancia a la glucosa postcarga de glucosa^{67,68}. Estos resultados fueron confirmados en un estudio en niños adolescentes con obesidad y prediabetes, en los cuales aproximadamente el 50 % de los que fueron sometidos a un programa estricto en la alimentación y ejercicios redujeron su glicemia postprandial a 120 mg/dl, lo cual confirma que este tipo de intervención reduce el riesgo de DM2 con IG postprandial⁶⁹.

En síntesis, el ejercicio de entrenamiento es el más potente estímulo para aumentar la expresión del GLUT 4 en el músculo esquelético, lo cual puede parcialmente contribuir a mejorar el efecto de la insulina sobre la disponibilidad de glucosa y aumentar el depósito de glucógeno muscular después del ejercicio en la salud y durante la enfermedad. Un aumento en el transporte de glucosa a nivel de los túbulos T y del sarcolema es fundamental para el incremento inducido por la contracción en la captación de glucosa durante el ejercicio. Esto es así debido a un aumento de la traslocación de GLUT 4 tanto a nivel de la membrana del sarcolema como de los túbulos T⁷⁰.

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL

Varios trabajos han reportado RI asociada a disfunción mitocondrial vía una alteración en la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético, lo cual condicionaría a la hiperglicemia. El acúmulo de metabolitos de lípidos tóxicos, tipo diacilglicerol y cerámidas, potenciaría la RI^{71,72}. Otros, sin embargo, plantean que la disfunción mitocondrial sería causada por la RI⁷³. Basados en la observación de que el estrés oxidativo inducido por palmitato se asocia a disfunción mitocondrial, apoptosis y RI, y de que la administración de oleato previene estas alteraciones, se ha sugerido que la generación de ROS (especies reactivas de oxígeno) a nivel mitocondrial sería el evento inicial de la RI⁷⁴.

En animales y humanos sometidos a dieta alta en grasa se ha encontrado aumento de la producción de ROS a nivel mitocondrial en los músculos, lo cual se asocia con la RI⁷⁵. Lo más importante en esto, es que la reducción de esta producción de ROS mitocondrial se acompaña de mayor sensibilidad a la insulina⁷⁶. Sin embargo, no todos están de acuerdo con esta posición. Estudios en sujetos obesos con DM2 y RI durante el ejercicio, han encontrado función mitocondrial normal y mayor oxidación de ácidos grasos en los músculos, comparado con los controles insulino-sensibles⁷⁷. Recientemente se ha demostrado en pacientes obesos con

DM2, con RI a nivel mitocondrial, que la sensibilidad a la insulina no cambia al reducir los niveles circulantes de los ácidos grasos libres, lo cual sugiere que este fenómeno es independiente de la lipotoxicidad⁷⁸.

Aunque es posible que existan efectos mitocondriales secundarios a la hiperglicemia y al exceso de ácidos grasos libres, no existen evidencias de que un defecto mitocondrial primario cause DM2^{79, 80}. Últimamente se ha observado que no es necesario que exista disminución del contenido y de la capacidad respiratoria mitocondrial para que se inicie la RI periférica⁸¹.

NUTRIENTES

Varios estudios han reportado desbalances dietéticos en las poblaciones asiáticas asociados con RI, tales como la alta ingesta de grasa total, AG saturados, AG poliinsaturados omega-6, AG trans y carbohidratos; así como baja ingesta de AG monoinsaturados, AG poliinsaturados de cadena larga omega-3, y bajo consumo de fibra y de varios micronutrientes (Mg, Ca y vitamina D). Los niños y los adolescentes tienen una alta ingesta de AG poliinsaturados omega-6 y bajo consumo de AG poliinsaturados omega-3, y estos se correlacionan con la hiperinsulinemia de ayuno. La ingesta de AG poliinsaturados omega-6 y el IMC (índice de masa corporal) fueron predictores significativos e independientes de hiperinsulinemia de ayuno^{82, 83}.

Cabe mencionar que tanto los (n-3) AG poliinsaturados omega 6 como los omega 3 de origen marino previenen y revierten la inflamación del tejido adiposo inducida por dietas altas en grasa y la RI en ratones⁸⁴. Además, disminuyen la captación muscular de los AG derivados del triacilglicerol I, lo que se asocia con un aumento de la sensibilidad a la insulina postprandial⁸⁵.

Es de destacar que la secreción de insulina inducida por la glucosa está alterada en personas con intolerancia a la glucosa, mientras que la inducida por nutrientes no glucosa se encuentra intacta, lo cual sugiere que un defecto específico para la glucosa en la vía secretoria de insulina es un evento precoz en la evolución de la DM2⁸⁶.

Recientemente se ha demostrado que los aminoácidos de cadena ramificada (isoleucina, leucina y valina), así como los aminoácidos aromáticos (fenilalanina y tirosina), están asociados con riesgo de futura hiperglicemia y DM2^{87, 88}. Sin embargo, no se conocen los mecanismos atribuibles a ello. Asimismo, los aminoácidos pueden predecir el índice de RI en adultos jóvenes, y ser considerados como marcadores de RI en estas personas en estado de normoglicemia, lo cual es más pronunciado en varones⁸⁹.

ENVEJECIMIENTO Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Estudios en animales han reportado intolerancia a la glucosa y RI asociada al envejecimiento. Entre las causas propuestas se menciona el aumento de la grasa visceral, la mayor producción de adipocitocinas tóxicas y la menor secreción de adiponectina. Además, la remoción de esta grasa previene la RI y la intolerancia a la glucosa^{90, 91}. Otras hipótesis mencionan un aumento de la sintetasa de óxido nítrico inducible (ONi) y de la nitrosilación del receptor de insulina IRS-1 y AKT7PBK en el músculo. La abolición del ONi o su bloqueo farmacológico, y el ejercicio agudo, el cual reduce la expresión de dicho óxido, protegieron a los animales del desarrollo de RI⁹².

En humanos es muy frecuente observar que los ancianos tienen mayores glicemias, tanto de ayuno como postprandial, que los sujetos jóvenes, lo cual se asocia con gran frecuencia a defectos en la secreción y en la acción y depuración de la insulina. Entre los factores propuestos de la RI se relacionan, al menos en parte, con el porcentaje de grasa corporal y grasa visceral, lo cual sugiere que los mayores determinantes de la acción de la insulina serían la obesidad y la localización visceral tanto en los ancianos como en los jóvenes⁹³. Entre otros factores que modulan la acción de la insulina, se ha reportado que la inactividad física también jugaría un rol importante en la RI⁹⁴. En concordancia con ello, el ejercicio moderado en sujetos ancianos provoca gran mejoría en la sensibilidad a la insulina⁹⁵. Recientemente se ha reportado un compuesto proteico que induce RI en animales, la cual es una proteína ligadora de grasas. En ancianos también se ha encontrado esta relación, pero solo fue significativa en los sujetos delgados⁹⁶.

¿La testosterona juega algún rol en la sensibilidad a la insulina?

Muchos hombres adultos mayores tienen bajos niveles séricos de testosterona asociados a menor masa muscular, mayor masa grasa, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, lo que fue entendido como una probable relación de causa-efecto en el envejecimiento. Sin embargo, no todos los estudios demuestran esta teoría. En sujetos con bajos niveles de testosterona, la administración de esta hormona, vía transdérmica, no produjo beneficio en la sensibilidad a la insulina ni en la capacidad oxidativa mitocondrial, lo cual sugiere que existirían otros factores que jugarían un rol mayor en la RI⁹⁷.

LA INFLAMACIÓN Y LA RESPUESTA METABÓLICA

Los primeros estudios sobre los factores inflamatorios señalaban que las proteínas quimioattractantes inducían reclutamiento y aumento de macrófagos en el tejido adiposo, los cuales secretaban TNF α y estaban asociados a la acumulación ectópica de lípidos y de RI⁹⁸. Sin embargo, hay evidencias de que los macrófagos activados del tejido adiposo pueden regular sus propias funciones; por ejemplo, la tasa de lipólisis. Ellos pueden regular la liberación de lípidos y prevenir un exceso en esta, y así evitar la acumulación ectópica de grasa y el aumento de la RI⁹⁹.

También se ha sugerido que las citocinas liberadas por los macrófagos activados de los adipocitos, ejercerían efectos específicos en los diferentes tejidos. En los mismos adipocitos, ellos pueden promover la lipólisis, vía disminución de las proteínas estabilizadoras de las gotas de lípidos (perilipina). En el músculo pueden producir aumento en la oxidación de lípidos y proteólisis, y en el hígado ser capaces de alterar la oxidación de los lípidos. Su participación en el balance de energía depende del grado de activación de las citocinas específicas. Estas pueden llevar a cambios en el balance de energía, lo cual, a su vez, puede condicionar la acumulación de lípidos ectópicos y ulterior desarrollo de RI¹⁰⁰.

ADIPOCITOKINAS

Leptina. Regula el peso corporal vía señales al hipotálamo, el cual produce neuropéptidos y neurotransmisores que modulan la ingesta de comida y el gasto de energía. Ejerce un efecto antihiper glucémico, el cual es mediado por la activación de la vía PI3K/AKT que estimula la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos¹⁰¹. Además, aumenta la oxidación de ácidos grasos a nivel muscular y disminuye la síntesis de estos en el hígado. Todos estos efectos favorecen la sensibilidad a la insulina¹⁰². Su acción está disminuida en la obesidad.

Adiponectina. Es quizá la adipocitokina más abundante. Favorece la acción de la insulina. Tiene efectos antiaterogénicos, cardioprotectores, antiinflamatorios (disminuye los niveles de FNT α , PCR y del factor nuclear kB) y aumenta la depuración de células apoptóticas. Niveles elevados de adiponectina se asocian a bajo riesgo de adiposidad, RI y DM2^{103, 104, 105}. Sus niveles están disminuidos en la obesidad principalmente visceral..

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Numerosos estudios han encontrado asociación entre RI y aumento del TNF α ^{106, 107, 108}. El TNF α regula la cantidad celular de GLUT 4 y también inhibe su translocación dependiente de insulina. Una enzima clave responsable de este efecto sería una kinasa (kinasa-5 dependiente de ciclina estimulada por la insulina) que favorecería la fosforilación de la tirosina^{109, 110}.

Resistina. Estudios epidemiológicos han asociado el aumento de los niveles de resistina sérica con riesgo incrementado de DM2, infarto al miocardio, aterosclerosis y como marcador inflamatorio. En animales se asocia claramente con RI, pero en humanos esta relación no es muy convincente^{111, 112}.

Interleukina 6 (IL-6). Los niveles elevados de IL-6 se correlacionan con la obesidad y la RI; sin embargo, los mecanismos todavía no son concluyentes, y su rol en el metabolismo de la glucosa no ha sido totalmente resuelto¹¹³.

Retinol binding protein-4 (RBP4) . Su asociación con la obesidad y la RI es más consistente en niños y adolescentes. En adultos aún es controversial¹¹³.

Lipid-activated adipocytokine (aP2). Pertenece a la familia de las proteínas ligadoras de ácidos grasos, secretada por el adipocito para controlar el metabolismo de la glucosa hepática. Se la encuentra muy elevada en la obesidad; su secreción es regulada por la lipólisis e induce aumento de la gluconeogénesis hepática. La neutralización de la aP2 mejora el metabolismo de la glucosa¹¹⁴.

Omentina-1. Producida preferentemente en el adipocito visceral. En sujetos obesos con RI sus niveles están disminuidos, y cuando bajan de peso se elevan y disminuye la RI. Estos hallazgos sugieren que la omentina-1 favorece la sensibilidad a la insulina¹¹⁵.

Fetulina-A. Es un inhibidor de la tirosina-kinasa del receptor de insulina y, por consiguiente, bloqueador de las señales de esta. Se ha demostrado en ratones y en tejido adiposo humano que esta glicoproteína induce mayor secreción de citocinas proinflamatorias en los monocitos y menor producción de adiponectina, lo cual disminuye la sensibilidad a la insulina¹¹⁶. En mujeres norteamericanas se ha reportado una relación significativa entre fetulina-A elevada con el incremento del riesgo de DM2, independientemente de otros factores de riesgo conocidos, incluyendo enzimas hepáticas. Se sugiere considerar la fetulina-A como un nuevo factor de riesgo independiente para DM2¹¹⁷. Al parecer, la relación entre la fetulina-A y la prediabetes varía según el sexo y el tipo de intolerancia a la glucosa. En mujeres con intolerancia a la glucosa postcarga de glucosa se comprueba aumento de fetulina-A, pero no en la intolerancia a la glucosa de ayunas. En mujeres ancianas (edad media de 71 años), altas concentraciones de fetulina-A fueron independientemente asociadas con mayor riesgo para DM2. En cambio, en varones, el aumento de fetulina-A ocurrió en ambos tipos de intolerancia a la glucosa, y en ancianos no se demostró relación con el riesgo para DM2¹¹⁸.

Proteína ligadora de retinol-4 (PLR-4). En animales obesos se encontró disminución del GLUT 4 y aumento de la PLR-4. En humanos con obesidad y RI también se reporta aumento de esta proteína. Sin embargo, otros estudios no confirman esta relación. De todo esto puede deducirse que los mecanismos moleculares con esta proteína aún son especulativos^{119,120}. Por el contrario, en niños y adolescentes los resultados son más consistentes en apoyar un rol de la PLR-4 en la obesidad y la RI¹²¹.

Estromal cell-derived factor 1 (SDF-1, también llamado CXCL-12). Últimamente, en estudios en ratas convertidas a obesas con dieta excesiva en grasas, se han encontrado grandes cantidades de una quimocina (factor quimiotáctico derivado de adipocitos-1 o CXCL-12) que tiene la particularidad de provocar reclutamiento de macrófagos, induciendo inflamación del tejido adiposo y RI¹²².

Por otra parte, se menciona una estrecha relación entre inflamación y la lipólisis inducida por los macrófagos, así como con la progresión de la RI inducida por los lípidos ectópicos y el desarrollo de intolerancia a la glucosa y de DM2, vía un aumento de la gluconeogénesis hepática¹²³.

Todos estos estudios y muchos otros con resultados semejantes apoyan el concepto de que la inflamación es uno de los principales desencadenantes de la RI en pacientes obesos y en DM2¹²⁴.

Una de las conclusiones más rescatables de estos numerosos estudios es sobre el papel que juegan las adipocitocinas en la relación funcional entre el tejido adiposo y otros órganos, especialmente el hígado, el músculo, el páncreas y el sistema nervioso central. Las alteraciones funcionales del tejido adiposo también inducen con frecuencia anomalías metabólicas en múltiples órganos. Esto sugiere que el adipocito regula, en alguna forma, las vías metabólicas del músculo e hígado: “el diálogo entre músculo y grasa” planteado por algunos investigadores¹²⁵.

ROL DEL SISTEMA INMUNE INNATO (SII)

El SII es el encargado de coordinar la respuesta corporal total a varios estímulos. Las primeras observaciones que sugirieron su participación fue la observación de RI en pacientes con sepsis¹²⁶, y luego la demostración de elevaciones persistentes de citokinas en sujetos obesos y diabéticos. Esto sugiere que una activación patológica del SII podría causar RI y sus complicaciones, por ejemplo aterosclerosis¹²⁷.

ROL DE JNK1 (*jun-N-terminal kinase 1*)

Esta kinasa pertenece a la familia de las proteínas quinasas mitógenas activadas, que son responsables de varios estímulos de estrés, como las citokinas y otras. Se les atribuye una gran participación en los estados inflamatorios y en la apoptosis celular. Varios trabajos señalan que la RI asociada a los estados inflamatorios, frecuentemente se relaciona con la activación del JNK1. Sin embargo, aún no se conocen los mecanismos que conducen a la RI. En estudios en ratones modelo sin JNK1, estos no desarrollan obesidad, esteatosis hepática, RI ni intolerancia a la glucosa¹²⁸.

ENDOTOXEMIA METABÓLICA, INFLAMACIÓN CRÓNICA SUBCLÍNICA, ESTRÉS OXIDATIVO, RI Y PREDIABETES/DM2

Estrés del retículo endoplásmico

El exceso de lípidos asociados a obesidad puede inducir a respuestas de estrés del retículo endoplásmico (RE), como la activación de las quinasas c-junk N, las cuales producen RI. El tratamiento con compuestos que bloquean el estrés del RE (ácido 4-fenil-butírico y el ácido deoxicólico taurino-conjugado) restaura la sensibilidad periférica de la insulina. Estos hallazgos sugieren que el estrés del RE juega un rol importante en la RI¹²⁹.

Por otra parte, la flora microbiana intestinal tiene una participación importante en el metabolismo corporal y sus alteraciones (disbiosis intestinal); juega un rol fundamental en la obesidad y la DM2. Se han identificado lipopolisacáridos bacterianos como un factor desencadenante (“disparador”) de obesidad y DM2. La endotoxemia metabólica desregula el tono inflamatorio y desencadenaría ganancia de peso y diabetes mellitus. Los autores sugieren que el sistema LPS/CD14 establece el tono de la sensibilidad a la insulina y el inicio de obesidad y posteriormente DM2¹³⁰. En animales modelos, el tratamiento con fibra dietética prebiótica (oligofruktosa) redujo la endotoxemia metabólica, la inflamación del tejido adiposo y el estrés oxidativo, que condicionó una mejoría en la tolerancia a la glucosa y a una reducción del peso corporal¹³¹.

Estudios del genoma humano han demostrado asociación significativa entre bacterias intestinales específicas y ciertos genes bacterianos con DM2. En estos pacientes se encuentra una concentración reducida de bacterias productoras de butirato. Esto ha sido interpretado en el sentido de que el butirato y otros ácidos grasos de cadena corta son capaces de ejercer efectos inmuno-metabólicos¹³².

El magnesio y la resistencia a la insulina

En estudios en animales se ha observado que la deficiencia de magnesio (Mg) altera las señales de insulina a nivel postreceptor, lo cual induce a la RI¹³³. Estos hallazgos sugirieron que la deficiencia de Mg dietético es un factor de riesgo para DM2¹³⁴. En un estudio reciente en la población japonesa (que tienen menores índices de adiposidad y de RI), la administración de Mg fue un factor protector significativo para la incidencia de DM2, especialmente en sujetos con RI, inflamación de bajo grado y habituados a la ingesta de alcohol¹³⁵.

Referencias bibliográficas

1. Eckardt K y col. Obesity-associated insulin resistance in skeletal muscle: role of lipid accumulation and physical inactivity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2011; 12: 163-172.
2. Laakso M y col. Insulin sensitivity, insulin release and glucagon-like peptide-1 levels in persons with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance in the EUGENE2 study. *Diabetologia*. 2008; 51: 502-511.
3. Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012; 61: 778-779.
4. Weiss R y col. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care*. 2005; 28: 902-909.
5. Weiss R. Impaired glucose tolerance and risk factors for progression to type 2 diabetes in youth. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8 (Suppl. 9): 70-75.
6. Burns S y col. Declining b-cell function relative to insulin sensitivity with escalating OGTT 2-h glucose concentrations in the nondiabetic through the diabetic range in overweight youth. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2033-2040.
7. Bergman M. Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2013; 43: 504-513.
8. Weyer C y col. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes*. 2000; 49: 2094-2101.
9. Corkey B. Diabetes: Have we got it all wrong? Insulin hypersecretion and food additives: cause of obesity and diabetes? *Diabetes Care*. 2012; 35: 2432-2437.
10. Corkey B. Banting Lecture 2011: hyperinsulinemia: cause or consequence? *Diabetes*. 2012; 61: 4-13.
11. Dankner R y col. Basal-State Hyperinsulinemia in healthy normoglycemic adults is predictive of type 2 diabetes over a 24-year follow-up a preliminary report. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1464-1466.
12. Hannon T y col. Hyperinsulinemia in African-American adolescents compared with their American white peers despite similar insulin sensitivity: a reflection of upregulated-cell function? *Diabetes Care*. 2008; 31: 1445-1447.
13. DeFronzo R. The triumvirate: b-Cell, muscle, liver a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988; 37: 667-687.
14. Shanik M y col. Insulin resistance and hyperinsulinemia: Is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes*. 2008; 31 (Supple. 2): S262-S268.
15. Burén J, Eriksson J. Is insulin resistance caused by defects in insulin's target cells or by a stressed mind? *Diab Metab Res*. 2005; Rev 21: 487-494.
16. Ionescu-Tîrgoviste C. Insulin resistance-what is myth and what is reality? *Acta Endocrinologica (Buc)*. 2011; vol. VII(1): 123-146.
17. Lee Y y col. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994; 91: 10878-10882.
18. Unger R. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes*. 1995; 44: 863-870.

19. Pan D y col. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes*; 1997; 46: 983-988.
20. Ferrannini A. Pathophysiology of prediabetes, in prediabetes and diabetes prevention. Philadelphia: M. Bergman-W.B. Saunders Company. 2011; 327-340.
21. Mirmira R. Saturated free fatty acids: islet b cell “stress ER”. *Endocrine*. 2012; 42: 1-2.
22. Karpe F y col. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: Time for a reevaluation. *Diabetes*. 2011; 60: 2441-2449.
23. Hocking S y col. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocrine Reviews*. 2013; 34: 463-500.
24. Badin P y col. Altered skeletal muscle lipase expression and activity contribute to insulin resistance in humans. *Diabetes*. 2011; 60: 1734-1742.
25. Albert J y col. Null mutation in hormone-sensitive lipase gene and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2307-2315.
26. Gerich J. Metabolic abnormalities in impaired glucose tolerance. 1997. *Metabolism*. 46: 40-43, 1997.
27. Olefsky J, Glass C. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2010; 72: 219-46.
28. Abdul-Ghani M et al. The relationship between fasting hyperglycemia and insulin secretion in subjects with normal or impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 295: E401-E406.
29. Giannini C, Weiss R, Cali A, et al. Evidence for early defects in insulin sensitivity and secretion before the onset of glucose dysregulation in obese youths: a longitudinal study. *Diabetes*. 2012; 61: 606-614.
30. Ferrannini E y col. Predominant role of reduced b-cell sensitivity to glucose over insulin resistance in impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 2003; 46: 1211-1219.
31. Festa A y col. Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes*. 2004; 53: 1549-1555.
32. Wasada T y col. Who are more insulin resistant, people with IFG or people with IGT? *Diabetologia*. 2004; 47: 759-760.
33. Laakso y col. Insulin sensitivity, insulin release and glucagon-like peptide-1 levels in persons with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance in the EUGENE2 study. *Diabetologia*. 2008; 51: 502-511.
34. DeFronzo R y col. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2006; 55: 1430-1435.
35. Abdul-Ghani M y col. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1130-1139.
36. Meyer M y col. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1909-1914.
37. Fida Bacha M y col. From pre-diabetes to type 2 diabetes in obese youth. Pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2225-2231.
38. Diamanti-Kandarakis E y col. A. Presence of metabolic risk factors in nonobese PCOS sisters: evidence of heritability of insulin resistance. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27: 931-936,

39. Flórez J y col. Effects of the type 2 diabetes-associated PPAR γ P12A polymorphism on progression to diabetes and response to troglitazone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1502-1509.
40. Bacci S y col. ENPP1 gene, insulin resistance and related clinical outcomes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 10: 403-409.
41. Erdmann J y col. Development of hyperinsulinemia and insulin resistance during the early stage of weight gain. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294: E568-E575.
42. Ferrannini E y col. Pathophysiology of prediabetes. En *Prediabetes and diabetes prevention*. Philadelphia: M. Bergman (W.B. Saunders Company); 2011. p. 327-340.
43. Klein S y col. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2549-2557.
44. Inzucchi S y col. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2012; 55: 1577-1596.
45. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2011; 18: 139-143.
46. Gan SK y col. Insulin action, regional fat and myocyte lipid: altered relationships with increased adiposity. *Obes Res.* 2003; 11: 1295-1305.
47. Barzilai N y col. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes.* 1999; 48: 94-98.
48. Pitombo C y col. Amelioration of diet-induced diabetes mellitus by removal of visceral fat. *J Endocrinol.* 2006; 191: 699-706.
49. Indulekha K y col. Association of visceral and subcutaneous fat with glucose intolerance, insulin resistance, adipocytokines and inflammatory markers in Asian Indians (CURES-113). *Clin Biochem.* 2011; 44: 281-287.
50. Van der Poorten D y col. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology.* 2008; 48: 449-457.
51. Foster M y col. Association of subcutaneous and visceral adiposity with albuminuria: the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring).* 2011; 19: 1284-1289.
52. Meshkani R, Adeli K. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Clin Biochem.* 2009; 42: 1331-1346.
53. Klöting N y col. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocr Metab.* 2010; 299: E506-E515.
54. Hocking S y col. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocrine Reviews.* 2013; 34: 463-500.
55. Kelley D, Thaete F, Troost F, Huwe T, Goodpaster B. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 278: E941-E948.
56. Klöting N y col. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocr Metab.* 2010; 299: E506-E515.
57. Andersson D y col. Changes in subcutaneous fat cell volume and insulin sensitivity after weight loss. *Diabetes Care.* 2014 April 23.
58. Stefan N y col. Alfa-2-Heremans-Schmid Glycoprotein/ Fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care.* 2006; April; 29: 853-857.

59. Kantartzis K y col. The impact of liver fat vs visceral fat in determining categories of prediabetes. *Diabetologia*. 2010; 53: 882-889.
60. Malin S y col. Fetuin-A is linked to improved glucose tolerance after short-term exercise training in nonalcoholic fatty liver disease. *J of Applied Physiology*. 2013; 115: 988-994.
61. Henriksson J. Influence of exercise on insulin sensitivity. *J Cardiovasc Risk*. 1995 Aug; 2(4); 303-309.
62. Zierath J y col. Insulin action on glucose transport and plasma membrane GLUT4 content in skeletal muscle from patients with NIDDM. *Diabetologia*. 1996; 39(10): 1180-1189.
63. Jason R y col. Skeletal muscle lipid oxidation and obesity: influence of weight loss and exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 294: E726-E732.
64. Colberg S y col. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010; 33: e147-167.
65. Shaw M y col. Effect of a successful intensive lifestyle program on insulin sensitivity and glucose tolerance in obese youth. *Diabetes Care*. 2009; 32: 45-47.
66. Savoye M y col. Longterm results of an obesity program in an ethnically diverse pediatric population. *Pediatrics*. 2011; 127: 402-410.
67. Engberg S y col. Differential relationship between physical activity and progression to diabetes by glucose tolerance status: the Inter99 Study. *Diabetologia*. 2010; 53: 70-78.
68. Saito T y col. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2010; 171: 1352-60.
69. Savoye M y col. Reversal of early abnormalities in glucose metabolism in obese youth: results of an intensive lifestyle randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014; 37: 317-324.
70. Richter E, Hargreaves M. Exercise, GIUT4 and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*. 2013; 93: 993-1017.
71. Lowell B. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*. 2005 Jan 21; 307: 384.
72. Koves T et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab*. 2008; 7: 45-56.
73. Dumas J y col. Is skeletal muscle mitochondrial dysfunction a cause or an indirect consequence of insulin resistance in humans? *Diabetes & Metabolism*. 2009; 35: 159-167.
74. Larysa Y y col. Different effects of oleate vs palmitate on mitochondrial function, apoptosis, and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells: role of oxidative stress. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2010; 299: E1096-E1105.
75. Fisher-Wellman K, Neuffer P. Linking mitochondrial bioenergetics to insulin resistance via redox biology. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2012; 23: 142-153.
76. Boden M y col. Overexpression of manganese superoxide dismutase ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance in rat skeletal muscle. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2012; 303 E798-E805.
77. Ara I y col. Normal mitochondrial function and increased fat oxidation capacity in leg and arm muscles in obese humans. *Int J Obes (Lond)*. 2011; 35: 99-108.
78. Phielix E y col. Reduction of non-esterified fatty acids improves insulin sensitivity and lowers oxidative stress, but fails to restore oxidative capacity in type 2 diabetes: a randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2014; 57: 572-81.

79. Taylor R. Type 2 diabetes, etiology and reversibility. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1047-1056.
80. Holloszy J. "Deficiency" of mitochondria in muscle does not cause insulin resistance. *Diabetes*. 2013; 62: 1036-1040.
81. Fisher-Wellman K y col. Mitochondrial respiratory capacity and content are normal in young insulin-resistant obese humans. *Diabetes*. 2014; 63: 132-141.
82. Isharwal S y col. Dietary nutrients and insulin resistance in urban Asian Indian adolescents and young adults. *Ann Nutr Metab*. 2008; 52: 145-151.
83. Misra A y col. South Asian diets and insulin resistance. *British Journal of Nutrition*. 2009; 101: 465-473.
84. Kalupahana N y col. (n-3). Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights. *Adv. Nutr*. 2011; 2: 304-316.
85. Anneke J y col. PUFAs acutely affect triacylglycerol-derived skeletal muscle fatty acid uptake and increase postprandial insulin sensitivity. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95: 825-836.
86. Bock G y col. Effects of nonglucose nutrients on insulin secretion and action in people with pre-diabetes. *Diabetes*. 2007; 56: 1113-1119.
87. Wang T y col. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med*. 2011; 17: 448-453.
88. Würtz P y col. Circulating metabolite predictors of glycemia in middle-aged men and women. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1749-1756.
89. Würtz P y col. Branched-chain and aromatic amino acids are predictors of insulin resistance in young adults. *Diabetes Care*. 2013; 36: 648-655.
90. Gabriely I y col. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? *Diabetes*. 2002; 51: 2951-2958.
91. Le Zhang y col. Aging is associated with hypoxia and oxidative stress in adipose tissue: implications for adipose function *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011; 301: e599-e607.
92. Ropelle E y col. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against aging, S-nitrosation, and insulin resistance in muscle of male mice. *Diabetes*. 2013; 62: 466-470.
93. Rita Basu y col. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes*. 2003; 52: 1738-1748.
94. Amati F y col. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1547-1549.
95. Dube J y col. Exercise-induced alterations in intramyocellular lipids and insulin resistance: the athlete's paradox revisited. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 294: E882-E888.
96. Luc D y col. Plasma fatty acid-binding protein 4, nonesterified fatty acids, and incident diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1701-1707.
97. Petersson S y col. Effect of testosterone on markers of mitochondrial oxidative phosphorylation and lipid metabolism in muscle of aging men with subnormal bioavailable testosterone. *European Journal of Endocrinology*. 2014; 171: 77-88.
98. Kanda H. y col. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006; 116: 1494-1505.

99. Kosteli A y col. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. *J Clin Invest*. 2010; 120: 3466-3479.
100. Samuel V, Shulman G. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links *cell*. 2012; 148: 852-871.
101. Morton G y col. Leptin regulates insulin sensitivity via phosphatidylinositol- 3-OH kinase signaling in mediobasal hypothalamic neurons. *Cell Metabolism*. 2005; 2: 411-420.
102. Minokoshi Y y col. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMPactivated protein kinase. *Nature*. 2002; 415: 339-343.
103. Ouchi N y col. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2009; 107: 671-674.
104. Li S y col. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009; 302: 179-188.
105. Dastani Z y col. Novel loci for adiponectin levels and their influence on type 2 diabetes and metabolic traits: a multi-ethnic meta-analysis of 45,891 individuals. *PLOS Genetics*. 2012 Mar 29; 8(3): 1-23.
106. Hotamisligil G y col. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha-and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996; 271: 665-668.
107. Kershaw E, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2548-56.
108. Hivert M y col. Associations of adiponectin, resistin and tumor necrosis factor-a with insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008; 93: 3165-3172.
109. Stephens J, Pekala P. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. *The Journal of Biological Chemistry*. 1991; 266: 21839-21845.
110. Nohara A y col. Cyclin-dependent kinase-5 is a key molecule in tumor necrosis factor-induced insulin resistance. *The Journal of Biological Chemistry*. 2011; 286: 33457-33465.
111. Chen B y col. Crosssectional associations of resistin, coronary heart disease and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91: 64-68.
112. Chen B y col. Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts. *Diabetes Care*. 2009; 32: 329-334.
113. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *Journal of Endocrinology*. 2014; 220: T47-T59.
114. Cao H y col. Adipocyte lipid chaperone AP2 is a secreted adipokine regulating hepatic glucose production. *Cell Metabolism*. 2013; 17: 768-778.
115. Moreno-Navarrete J. y col. Circulating omentin concentration increases alter weight loss. *Nutrition & Metabolism*. 2010; 7: 27.
116. Hennige A y col. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PLoS One*. 2008; 3: e1765.
117. Qi S y col. Plasma levels of fetuin-A and hepatic enzymes and risk of type 2 diabetes in women in the U.S. *Diabetes*. 2013; 62: 49-55.
118. Laughlin G y col. Sex-specific association of fetuin-A with type 2 diabetes in older community-dwelling adults the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1994-2000.
119. Muoio D, Newgard C. Metabolism: a is for adipokine. *nature*. 2005; 436: 337-338.

120. Promintzer M y col. Insulin resistance is unrelated to circulating retinol binding protein and protein C inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4306-4312.
121. Kotnik P y col. RBP4: a controversial adipokine. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165:703-711, 2011.
122. Dayea K y col. CXCL12 secreted from adipose tissue recruits macrophages and induces insulin resistance in mice. *Diabetologia.* 2014; 57: 1456-1465.
123. Shulman G. ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia and cardiometabolic disease. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1131-41.
124. Ionescu-Tîrgoviste C. Is assumed, without evidence, that insulin resistance precedes and causes HI. *Acta Endocrinologica (Buc).* 2011; VII: 123-146.
125. Rosen, Spiegelman. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.* 2006; 444: 847-853.
126. Shangraw R y col. Differentiation between septic and postburn insulin resistance. *Metabolism.* 1989; 38: 983-989.
127. Yudkin J y col. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis.* 2000; 148: 209-214.
128. Tuncman G y col. Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103: 10741-10746.
129. Ozcan U et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science.* 2006; 313; 1137-1140.
130. Cani P y col. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56: 1761-1772.
131. Cani P y col. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat diet- induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia.* 2007; 50: 2374-2383.
132. Tilg H, Moschen A. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014; 63: 1513-1521.
133. Suárez A y col. Impaired tyrosine-kinase activity of muscle insulin receptors from hypomagnesaemic rats. *Diabetologia.* 1995; 38: 1262-1270.
134. Kim D y col. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance and the incidence of diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33: 2604-2610.
135. Hata y col. Magnesium intake decreases type 2 diabetes risk through the improvement of insulina resistance and inflammation: the Hisayama Study. *Diabet Med.* 2013; 30: 1487-1494.

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO ASOCIADO A LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Dr. Isaac Crespo Retes /

Colaboradores: Dr. J. P. Crespo Pereda / Dr. M. T. Crespo Pereda

Clínicamente el diagnóstico de una mujer con síndrome de ovario poliquístico (SOP) implica un aumento del riesgo de infertilidad, hemorragia disfuncional, carcinoma de endometrio, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión arterial, así como un incremento del riesgo cardiovascular. Además, se han reportado importantes implicaciones familiares, principalmente, pero no de modo exclusivo, en las hermanas e hijas. Igualmente, una paciente portadora de SOP podría necesitar un tratamiento largo, como ocurre con el uso de sensibilizadores de insulina, lo cual puede afectar negativamente a su capacidad para acceder a la cobertura de atención en salud.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico es una endocrinopatía frecuente que afecta del 5 al 10 % de las mujeres en edad reproductiva. Se caracteriza por la elevación de los niveles circulantes de andrógenos, anovulación crónica y ovarios poliquísticos.

Se acredita a Chereau en 1844 la descripción original del aumento del volumen de los ovarios poliquísticos (PCO)¹. Sin embargo, fueron Stein y Leventhal² en 1935 los primeros que informaron las características clínicas en siete pacientes que presentaban irregularidad menstrual e infertilidad, quienes podrían mejorar mediante la eliminación de porciones de ambos ovarios. Los ovarios agrandados con esclerosis quística se asocian frecuentemente con hirsutismo, irregularidad menstrual, obesidad e infertilidad, que se conoce como el síndrome de Stein-Leventhal^{3,4}.

El SOP se convirtió en el término preferido hasta antes de la década de los 80, cuando se lo consideró erróneamente como un trastorno reproductivo. En 1980, Burghen y colaboradores⁵ reportaron que durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa, las mujeres con SOP presentaban un incremento en la respuesta a la insulina. Además, tenían el cuadro típico de acantosis nigricans, lo que planteaba la posibilidad de ser resistentes a la insulina, al igual que las mujeres con los raros síndromes de resistencia extrema a la insulina^{6,7}. Estas observaciones pusieron en marcha un nuevo campo de estudio sobre los mecanismos de la asociación entre la resistencia a la insulina y el síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Aproximadamente el 60 % de las mujeres con SOP son hirsutas, y su signo clínico más común es el hiperandrogenismo⁸, del cual el acné y la alopecia androgénica son signos clínicos.

La acantosis nigricans es una lesión cutánea que se caracteriza clínicamente por el aterciopelado de placas de hiperqueratosis de un tono pardo negruzco con lesiones papilomatosas, que por lo general se localizan en las superficies intertriginosas, es decir, en áreas como las axilas, la región anogenital, las fosas nasales, los nudos de la manos y principalmente la región del cuello. Sin embargo, la acantosis nigricans se diagnostica definitivamente por el examen histológico de la piel, que muestra hiperqueratosis y papilomatosis asociadas a la hiperpigmentación⁹. Esto es evidente en el examen clínico en un buen porcentaje de mujeres obesas con SOP, así como en algunas delgadas. Su gravedad se correlaciona directamente con el grado de resistencia a la insulina¹⁰.

La oligomenorrea se define como los ciclos menstruales que duran más de 35 días (por lo general, menos de ocho ciclos por año), por lo cual este es un signo de sospecha de que la mujer presenta ciclos anovulatorios¹¹. Sin embargo, los ciclos menstruales regulares no excluyen la anovulación crónica, especialmente en mujeres con signos clínicos de exceso de andrógenos.

Puede presentarse anovulación entre el 20 y 50% de las mujeres con hiperandrogenismo clínico y aparente eumenorrea, como es posible documentar por los niveles bajos de progesterona en el suero durante la fase lútea. Por lo tanto, la ovulación debe ser evaluada mediante la medición de la concentración de progesterona en el suero durante la fase lútea del ciclo menstrual en mujeres con menstruación regular y signos o síntomas de androgenización¹².

Tabla 1

Criterios de NICHDI ¹¹	Criterios ecográficos ¹⁰	Criterios de Rotterdam ³¹
Oligo-ovulación	Ecografía de ovarios poliquísticos	Oligo y/o anovulación
Clínica y/o bioquímica de hiperandrogenismo	Clínica y/o bioquímica de hiperandrogenismo	Clínica y/o bioquímica de hiperandrogenismo
Ovarios poliquísticos		

Excluir causas de etiología secundaria como la hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos y la hiperprolactinemia.

PERFIL BIOQUÍMICO EN EL SOP

El hiperandrogenismo es el sello bioquímico del SOP. También los niveles circulantes de andrógenos elevados, lo que se observa entre el 80 y 90 % de las mujeres con oligomenorrea^{13,14}. Asimismo, los niveles de testosterona libre se encuentran elevados en la gran mayoría de las pacientes afectadas con este problema. Este hallazgo refleja el hecho de que los niveles de globulina transportadoras de hormonas sexuales (SHBG) se encuentren típicamente disminuidos en el SOP, debido a los efectos de la testosterona (T) y la insulina. La medición de los niveles de T totales y libres se ve limitada por los métodos de análisis disponibles, pues los ensayos para T total carecen de precisión y sensibilidad. La medición precisa de T libre por diálisis de equilibrio es técnicamente difícil y costosa, mientras que la medición directa de T libre es inexacta^{15,16}.

Las mediciones de T total por RIA o espectrometría de cromatografía de masa líquida en un laboratorio endocrinológico especializado son actualmente las mejores metodologías disponibles¹³. La T libre y la biológicamente disponible pueden calcularse a partir de las concentraciones de T total, la SHBG y la albúmina mediante el uso de las constantes de afinidad de T para estas moléculas¹⁷.

Aproximadamente el 25 % de las mujeres con SOP tienen niveles elevados de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), lo cual puede ser la única anomalía en los andrógenos circulantes en aproximadamente el 10 % de estas mujeres¹². Aunque los ovarios son la fuente principal del aumento de los andrógenos en el SOP, el exceso de andrógenos suprarrenales es una característica común de este síndrome. La prevalencia de exceso de andrógenos suprarrenales es aproximadamente un 20 % entre las mujeres blancas, y el 30 % entre las mujeres negras con SOP, utilizando la edad y los valores normativos ajustados para la circulación de los niveles de DHEA-S^{18,19}.

Las mujeres con SOP demuestran aumento de la secreción de esteroides adrenocorticales precursores basales, en respuesta a la estimulación con hormona adrenocorticotropa (ACTH), incluyendo la pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona, 11-desoxicortisol y, posiblemente, el cortisol¹⁹.

Las gonadotropinas en el SOP

Aunque el SOP se considera una parte del espectro de la anovulación normogonadotrópica normoestrogénica²⁰, las concentraciones séricas de hormona luteinizante (LH) y la relación LH/FSH (hormona folículo-estimulante) se elevan con frecuencia en las mujeres afectadas (gráfico 1). Los niveles de FSH son normales o ligeramente disminuidos y no aumentan lo necesario durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual,

para estimular la maduración folicular normal²¹. Sin embargo, los niveles de gonadotropinas nunca han sido incluidos en ninguno de los criterios de diagnóstico para el síndrome de ovario poliquístico, porque los trastornos característicos pueden escapar a la detección en muestras de sangre al azar por la naturaleza pulsátil de la liberación de LH. Por otra parte, los niveles de LH pueden ser menores en mujeres obesas con SOP, o disminuir después de un ciclo ovulatorio en las mujeres afectadas con oligo-ovulación²².

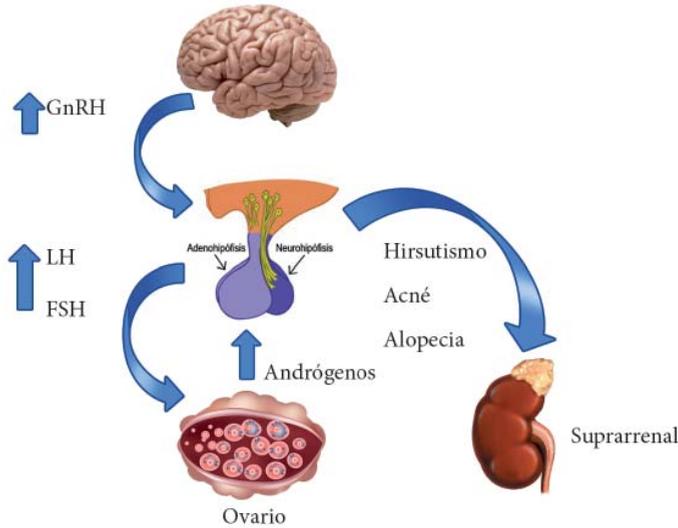


Figura 1. El efecto de las gonadotropinas sobre la producción de andrógenos

EL OVARIO POLIQUÍSTICO

El ovario poliquístico (PCO) se caracteriza por un aumento en los folículos antrales y del estroma ovárico, así como por la hiperplasia de las células de la teca y el engrosamiento cortical del ovario²³.

El examen histológico cuidadoso de los PCO ha revelado un exceso de folículos en crecimiento, el número de los cuales es 2 a 3 veces más que el de ovarios normales²⁴. Un estudio de biopsias de las corticales ováricas de mujeres normales y con SOP²⁵ confirmó esta observación, al encontrar que el número de pequeños folículos preantrales, tanto primordiales como de folículos primarios, se incrementa sustancialmente en el PCO anovulatorio, en comparación con ovarios normales.



Figura 2.
Apariencia típica del ovario poliquístico

Estas diferencias son especialmente llamativas en el PCO anovulatorio. Hay una disminución de la atresia de los folículos en los PCO cuando se comparan con los de los ovarios normales²³. Los marcadores de la proliferación celular se incrementan significativamente en células de la granulosa del PCO anovulatorio. Por lo tanto, ahora parece que el desarrollo de la gonadotropina independiente de los folículos preantrales, nos indica que hay un trastorno en pacientes con SOP. El exceso de folículos podría resultar del crecimiento acelerado del folículo y/o de la supervivencia prolongada de folículos pequeños en comparación con los folículos ováricos normales²⁶.

Las células de la teca de los PCO secretan mayor cantidad de andrógenos basales en respuesta a la LH e insulina, debido a los aumentos constitutivos en la actividad de múltiples enzimas esteroidogénicas en estas células²⁷. Por lo tanto, la producción ovárica incrementada de andrógenos en el SOP es consecuencia de los efectos combinados del aumento de la secreción de andrógenos intrínsecamente tecales y una mayor capacidad de respuesta a la estimulación de la hormona trófica.

Considerando que el incremento en la producción de andrógenos se localiza en las células de la teca aisladas de la ovulación, así como en mujeres anovulatorias con SOP¹³, la esteroidogénesis de las células de la granulosa se diferencia por su estado ovulatorio. El nivel de FSH y estradiol en las mujeres con ovario poliquístico es semejante al de las mujeres normales. En cambio, las células de la granulosa aisladas de algunos folículos antrales de tamaño pequeño a mediano obtenidas de mujeres anovulatorias con PCO, mostraron un aumento de la producción de estradiol en respuesta a la FSH y la LH^{28, 29}.

Estas anomalías pueden contribuir a la detención del desarrollo folicular. Sin embargo, la detención del desarrollo de los folículos antrales es más probable que explique por qué los niveles circulantes de Estradiol son más bajos debido a la administración de FSH, y puede producir la maduración folicular normal y la correspondiente ovulación.

EL SOP Y LOS FENOTIPOS

En la práctica clínica es importante tomar en cuenta los signos y síntomas de las pacientes. En este caso, es importante evaluar el régimen catamenial y saber cómo son los ciclos menstruales y si las pacientes tienen manifestaciones de hiperandrogenismo.

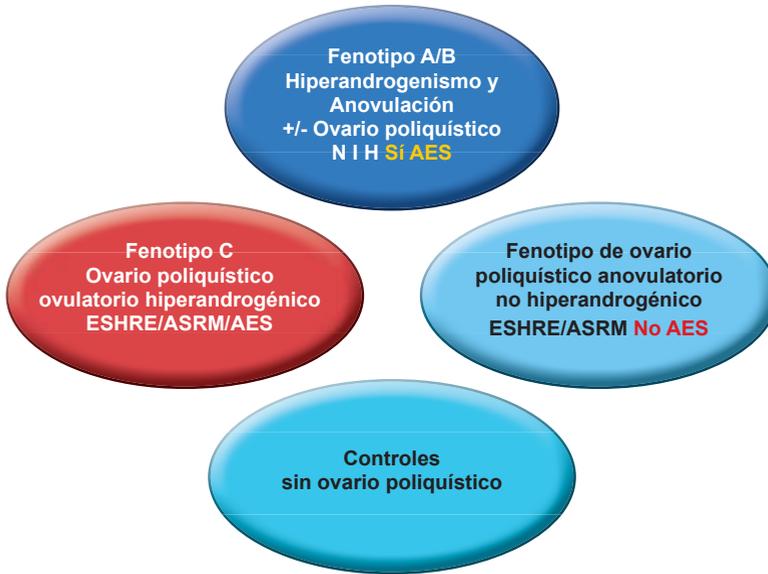
Antes de los criterios de Rotterdam, varios estudios han sugerido la presencia de subgrupos adicionales que difieren metabólicamente del grupo con SOP clásico, identificados por los criterios NICHD. Las mujeres con ciclos ovulatorios con hiperandrogenismo y PCO tienen una sensibilidad normal a la insulina. Además, la morfología del ovario no se correlaciona necesariamente con la gravedad de los síntomas en las pacientes con SOP¹⁰.

	HA+Anov	HA+PCO	Anov+-PCO	HA	Anov	PCO
NICHD	+	-	-	-	-	-
Rotterdam	+	+	+	-	-	-
AES	+	+	-	-	-	-

HA: hiperandrogenismo Anov: Anovulación PCO: Poliquistosis ovárica
 AES: Androgen Excess Society

La mujer hiperandrogénica con PCO pero con ovulación normal documentada, fue reconocida como un fenotipo distinto del SOP, tanto por los criterios de Rotterdam como por los de AES³¹. Se ha sugerido que esta forma ovulatoria del SOP puede representar una etapa intermedia en la transición entre la normalidad y la forma clásica de SOP anovulatorio. Las mujeres con este fenotipo a menudo son más delgadas que las que tienen SOP clásicos³². Asimismo, presentan anomalías metabólicas más leves o incluso pueden ser metabólicamente normales. Este grupo de SOP puede potencialmente convertirse al SOP clásico bajo la influencia de factores ambientales como el aumento de peso³³. Sin embargo, no se han realizado estudios longitudinales para seguir el curso natural de las mujeres con SOP ovulatorio.

Figura 3. Resumen de los fenotipos en relación con las implicancias metabólicas del SOP



La mujer anovulatoria con niveles normales de andrógenos y PCO es un segundo fenotipo distinto del SOP de acuerdo con los criterios de Rotterdam. Las mujeres de este grupo con mayor frecuencia tienen sensibilidad a la insulina normal³⁴. Las mujeres con ciclos ovulatorios y PCO pero sin hiperandrogenismo, no cumplen con los criterios del NICHD, los criterios de Rotterdam o AES para el SOP. Sin embargo, estos grupos de mujeres no hiperandrogénicas con PCO pueden tener aberraciones sutiles endocrinas, con más altos niveles de LH y con la SHBG disminuidos³⁵. Por otra parte, pueden tener respuestas hiperandrogénicas a la prueba con análogos de GnRH (GnRHa) a pesar de tener niveles normales de andrógenos en condiciones basales³⁶. Las mujeres con PCO aislado tienen un mayor riesgo de desarrollar una hiperestimulación ovárica durante la inducción de la ovulación, de forma análoga a las mujeres con formas hiperandrogénicas del SOP. Las mujeres con PCO ovulatorio presentan anomalías en la foliculogénesis y aumento adicional de la producción de andrógenos en la teca. Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren que los PCO tienen incrementos constitutivos en la biosíntesis de andrógenos y la capacidad de respuesta a las gonadotropinas, en ausencia de perturbaciones ovulatorias.

Sin embargo, un estudio de seguimiento de las mujeres con PCO eumenorreicas aisladas, ha demostrado que este hallazgo ecográfico es inestable e irreproducible en todo el periodo de reproducción³⁷. Las mujeres con PCO al inicio del estudio no demostraron ninguna tendencia a desarrollar SOP durante el seguimiento, lo que argumenta en contra de la hipótesis de que los PCO podrían representar una etapa preclínica temprana en el continuo natural del síndrome de ovario poliquístico. La prevalencia de los PCO también se relaciona con la edad y disminuye con frecuencia con ella. No parece haber una susceptibilidad genética a los PCO, ya que son altamente heredables³⁷.

Prueba de tolerancia oral a la glucosa (TOG)

La hiperinsulinemia refleja un cierto grado de resistencia a la insulina periférica, lo cual fue bien reconocido en el SOP a mediados de la década de los 80. La tolerancia oral a la glucosa no se investigó sistemáticamente hasta 1987³⁸, cuando se evidenció que los niveles de glucosa se incrementaban significativamente durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (TOG), en comparación con las mujeres normales del grupo control, que eran similares en peso y edad. Sin embargo, las mujeres hiperandrogénicas ovulatorias obesas

tenían respuestas a la TOG semejantes al grupo control de las mujeres no obesas, lo que sugiere que las alteraciones en la homeostasis de la glucosa fueron una característica del fenotipo SOP anovulatorio, en lugar de ser asociados a la hiperandrogenemia *per se*.

Es importante notar que el 20 % de las mujeres obesas con SOP tuvieron durante TOG, intolerancia a la glucosa (TGI) o diabetes tipo 2 (DT2)³⁹. Por el contrario, no hubo diferencias significativas en las respuestas de la TOG en mujeres delgadas con SOP, en comparación con las mujeres normales del grupo control, semejantes en edad y peso. Este estudio también sugiere que las características metabólicas variaron por el fenotipo del SOP, un hallazgo que ha sido confirmado con la investigación de los fenotipos Rotterdam SOP: mientras que mujeres con PCOS NICHD están en mayor riesgo metabólico. De acuerdo con ello, diferentes criterios para diagnosticar el SOP afectan los resultados metabólicos de las investigaciones.

La prevalencia de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 en las mujeres estadounidenses con SOP se ha evaluado en tres grandes estudios transversales racial y étnicamente, con diversas cohortes⁴⁰. Dicha prevalencia fue del 23 al 35 % para la intolerancia a la glucosa (TGI) y de 4-10 % para la diabetes tipo 2. Además, las tasas de prevalencia de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 no cambiaron en un análisis de subgrupos que se limitan a las mujeres blancas no hispanas. La tasa de prevalencia de TGI con SOP fue tres veces mayor que la tasa de prevalencia en la población de mujeres de la misma edad, estado de salud y nutrición (NHANES II), y el doble en la edad para las mujeres normales del grupo control. La tasa de prevalencia de la DM-2 no diagnosticada fue de 7.5 a 10 veces más alta que la tasa de prevalencia en mujeres NHANES II de la misma edad, y ninguna de las mujeres del grupo control tenían diabetes tipo 2. Por otra parte, estos estudios probablemente subestiman la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con SOP, ya que excluye a las mujeres con diagnóstico de diabetes tipo 2 o tipo 1⁴¹.

La disglucemia (glucosa en ayunas \geq de 100 mg/dl, y/o dos horas después de la carga de glucosa \geq 140 mg/dl) aumenta con el índice de masa corporal (IMC), siendo más alta en las mujeres obesas (es decir, $IMC \geq 30$ kg/m²)⁴². Sin embargo, incluso en las mujeres delgadas con SOP aumentan las tasas de TGI y la diabetes tipo 2. En parientes de primer grado con diabetes tipo 2 se incrementa el riesgo de disglucemia. La mayoría de las mujeres en estos estudios se encontraban en su tercera o cuarta décadas de la vida. Sin embargo, las tasas de prevalencia de TGI o DM2 aumentaron de manera similar en las adolescentes estadounidenses con SOP⁴².

La prevalencia de alteración de los valores de glucosa es elevada en las mujeres no estadounidenses con SOP, pero no en la misma magnitud que en las mujeres estadounidenses con este síndrome. Las tasas de prevalencia de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 fueron de 15.7 y 2.5 %, respectivamente. Aunque la prevalencia de obesidad es mayor y también su gravedad en las poblaciones de EE. UU. con SOP. Por sí solas esas diferencias no pueden explicar la diferencia en las tasas de disglucemia, que persisten entre las cohortes de Europa y EE. UU. con SOP en las categorías de IMC comparables. Otros factores, como la dieta⁴³, la raza y la etnia⁴⁴, pueden contribuir al aumento de las tasas de prevalencia de disglucemia entre las mujeres estadounidenses con SOP.

Es importante mencionar un metaanálisis reciente⁴⁵, en el que se examinaron más de dos mil estudios de tolerancia a la glucosa en pacientes con SOP, de los que solo se evaluaron treinta en texto completo para el análisis final. Fue confirmado el aumento de la prevalencia de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 en las mujeres con SOP, en comparación con las mujeres sin SOP, con idéntico IMC. En el metaanálisis, los odds ratios (OR) y los intervalos de confianza (IC) se incrementaron significativamente: IGT-OR, 2.48; IC 95 %, 1.63-3.77; estudios de concordancia IMC, OR, 2.54; IC 95 %, 1.44-4.47, y DT2-OR, 4.43; IC 95 %; 4.06-4.82; estudios de concordancia IMC, OR, 4.00; IC 95 %; 1.97-8.10. Este metaanálisis confirma que el riesgo de TGI y DM2 se incrementa en pacientes con SOP.

El SOP es ahora reconocido como un factor de riesgo de la diabetes por la Asociación Americana de Diabetes⁴⁶. Sin embargo, la magnitud del riesgo no es clara, porque la mayoría de estudios han sido transversales

y relativamente pequeños, además de que carecieron de los grupos control estudiados de manera concomitante⁴⁷. Por otra parte, las diferencias en los criterios de diagnóstico para el SOP, raza/origen étnico y el IMC han dado lugar a estimaciones de riesgo variables entre cohortes de SOP.

Se necesitan grandes estudios poblacionales transversales y prospectivos para estimar con precisión la magnitud del riesgo de DM2 en pacientes con SOP. Un reciente estudio prospectivo en una cohorte de SOP italiana, confirmó un mayor riesgo de diabetes tipo 2⁴⁸. Entre las mujeres en edad reproductiva con oligomenorrea, hasta un 90 % puede tener síndrome de ovario poliquístico, dependiendo de los criterios diagnósticos. Además, las mujeres con oligomenorrea autorreportada y/o hirsutismo, tienen características reproductivas y metabólicas del SOP, en particular las que muestran ambos hallazgos clínicos. En los indios pimas⁴⁹ y en el *Nurses Health Study II*⁵⁰, el riesgo de diabetes tipo 2 fue significativamente mayor en las mujeres con irregularidad menstrual.

En el *Nurses Health Study*, haciendo un análisis multivariado con ajuste por factores de confusión múltiples, incluyendo el IMC a los 18 años, la raza, la actividad física, parientes de primer grado con diabetes, tabaquismo y uso de anticonceptivos orales, se encontró que el riesgo relativo de diabetes fue de 1.82 (IC 95 %, 1.35-2.44) en mujeres con ciclos menstruales irregulares en las edades de 18 a 22 años. El riesgo se incrementa por la obesidad, pero se mantuvo significativamente presente en mujeres delgadas con menstruaciones irregulares. Esta asociación no se confirmó en un estudio relativamente pequeño de cohorte prospectivo en EE.UU.⁵¹, pero fue apoyado en un estudio holandés más reciente y más grande⁵². Varios estudios en mujeres posmenopáusicas con una historia de SOP y/o PCO son consistentes con un aumento del riesgo para la diabetes tipo 2 en curso⁵³. Estos datos sugieren que el SOP aumenta el riesgo de diabetes tipo 2 a través de la vida de una mujer.

Ha habido muy pocos estudios de seguimiento para evaluar las tasas de conversión de tolerancia normal a la glucosa hacia TGI, y de TGI a diabetes tipo 2. La tasa de conversión de normal a intolerancia a la glucosa y a diabetes tipo 2 en pacientes con SOP se ha estimado que varía de 2.5 a 3.6 % anualmente, durante un período de 3-8 años⁵⁴. Estas tasas de conversión son más bajas que en la población general de individuos con intolerancia a la glucosa que se convierten a DM2, cuyas tasas son aproximadamente de 7 % al año⁵⁵. Esta discrepancia probablemente representa una subestimación de las tasas de conversión en el SOP, porque los estudios se han limitado por el pequeño tamaño de la muestra.

Las mujeres con SOP comúnmente tienen alteración de la glucosa postprandial, lo cual refleja disturbios metabólicos relacionados con resistencia a la insulina a nivel de los músculos esqueléticos, en lugar de la glucosa en ayuno, donde no se presenta habitualmente disglucemia⁵⁶. Por lo tanto, los valores de glucosa después de la carga de dos horas, son óptimos para el diagnóstico de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 en pacientes con SOP.

La Asociación Americana de Diabetes⁵⁷ ha recomendado un valor de hemoglobina A1c entre 5.7 y el 6.4 % para predecir un mayor riesgo de diabetes. Un estudio reciente⁵⁸ que evaluó la utilidad de hemoglobina A1c para detectar intolerancia a la glucosa y la diabetes en pacientes con SOP, ha encontrado que esta prueba tenía una baja sensibilidad en comparación con la evaluación de la TOG.

RESISTENCIA A LA INSULINA (RI)

La insulina actúa regulando la homeostasis de la glucosa mediante la estimulación de la captación de glucosa por los tejidos sensibles a la insulina, como los adipocitos y el músculo esquelético y cardíaco, así como por la supresión de la producción de glucosa hepática^{57, 58, 59}. Por otra parte la insulina también suprime la lipólisis, lo que resulta en una disminución en los niveles circulantes de ácidos grasos libres⁶⁰, que pueden mediar la acción de la insulina sobre la producción de glucosa hepática⁶¹.

La RI se ha definido tradicionalmente como una disminución de la capacidad de la insulina para mediar estas acciones metabólicas en la captación de glucosa, la producción de esta y/o la lipólisis, lo que resulta en un aumento de las cantidades de insulina para lograr una acción metabólica dada⁶². En consecuencia, la resistencia a la insulina se caracteriza por el aumento de los niveles de insulina circulante, basal y en respuesta a una carga de glucosa⁶³, si la función de las células β del páncreas está intacta.

El estándar de oro para el diagnóstico de la resistencia a la insulina es la técnica del *clamp*⁶⁴ propuesta por De Fronzo y colaboradores en 1979. Es una técnica muy compleja e invasiva que prácticamente no tiene aplicación clínica. Sin embargo, como permite conocer tanto la sensibilidad tisular a la insulina (hepática y muscular) como la respuesta de la célula β a la glucosa, frecuentemente se la utiliza en investigación. Se han descrito dos variantes de esta técnica: el *clamp* hiperinsulinémico, que nos permite cuantificar la utilización global de glucosa bajo un estímulo de hiperinsulinemia, y el *clamp* hiperglucémico, que hace posible medir la respuesta pancreática a la glucosa bajo condiciones de hiperglucemia.

Las mujeres con SOP tienen una mayor prevalencia de obesidad central, y esa distribución grasa se asocia con una mayor frecuencia de hiperandrogenismo⁶⁵. Los andrógenos también pueden aumentar la masa grasa visceral en las mujeres. El músculo es el principal lugar para la utilización de la glucosa mediada por la insulina, y los andrógenos pueden aumentar la masa muscular. Por lo tanto, para evaluar con precisión la acción de la insulina en el SOP, deben considerarse los posibles cambios en la composición corporal, así como en la distribución de grasa.

Dunaif⁶⁶ refiere la presencia de una profunda resistencia a la insulina periférica, independientemente de la obesidad en el SOP. Además, demostró que el transporte de glucosa mediada por insulina y medida por el *clamp* euglucémico disminuyó significativamente y sustancialmente entre 35-40 % en mujeres con SOP, en comparación con mujeres normales control.

La distribución de la grasa corporal puede afectar la sensibilidad a la insulina, dado que la grasa visceral (representada por una acumulación de grasa en la parte central del cuerpo) está asociada con disminución de la sensibilidad a la insulina. Algunos estudios han sugerido que la obesidad con aumento de la parte central del cuerpo, evaluada por la cintura y las mediciones de la cadera y el tamaño de los adipocitos, se asocia con resistencia a la insulina en el SOP. Sin embargo, la masa grasa visceral cuantificada con exactitud mediante imágenes de resonancia magnética o la tomografía computarizada no difiere en las mujeres con SOP en comparación con las del grupo control apareados con el IMC. Por lo tanto, el estudio de SOP y de control de las mujeres con IMC comparables parece ser suficiente para controlar los efectos de confusión de la obesidad, y de la distribución de grasa en la sensibilidad a la insulina.

Parece, sin embargo, que la grasa corporal tiene un efecto negativo más pronunciado sobre la sensibilidad a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Asimismo, la producción de glucosa endógena aumenta significativamente solo en las mujeres con SOP obesas. Este efecto negativo sinérgico de la obesidad y del SOP sobre la producción endógena de glucosa puede ser un factor importante en la patogénesis de la intolerancia a la glucosa⁶⁷.

Mecanismos asociados entre resistencia a la insulina y SOP

La hiperandrogenemia y los trastornos ovulatorios se encuentran comúnmente entre los síndromes de resistencia extrema a la insulina cuando se producen en las mujeres premenopáusicas. Hay una serie de mecanismos moleculares distintos de resistencia a la insulina en estos trastornos que se asocian a la hiperinsulinemia sustancial. Esta observación ha llevado a la hipótesis de que la hiperinsulinemia causa hiperandrogenemia y anovulación. De manera similar, el hallazgo de correlaciones positivas significativas entre los niveles de insulina y de andrógenos en el SOP ha sugerido que la insulina también contribuye al hiperandrogenismo en mujeres afectadas.

Existen actualmente muchas evidencias que demuestran las acciones de la insulina sobre el ovario de manera directa actuando sobre la esteroidogénesis, así como la importancia de las vías de señalización de la insulina en el control de la ovulación.

Los receptores de insulina están presentes en los ovarios humanos normales y poliquísticos. El receptor de IGF-I es una tirosina quinasa que comparte una homología estructural considerable y funcional con el receptor de la insulina. El receptor de IGF-I también está presente en el ovario, y su ligando, el IGF-I, es sintetizado por el ovario. La insulina puede unirse y activar el receptor de IGF-I y este puede unirse y activar el receptor de la insulina. La afinidad del receptor de IGF-I para la insulina es considerablemente menor de lo que es para el IGF-I y viceversa. Sin embargo, las cadenas α y β de la insulina y del receptor de IGF-I pueden enlazarse juntos para formar heterotetrámeros híbridos, que pueden unirse a la insulina y al IGF-I con una afinidad similar. En consecuencia, algunas de las acciones de la insulina en el ovario pueden ser mediados por los receptores híbridos de insulina-IGF-I o IGF-II (ver figura 4). Además, en las células de la granulosa de tipo anovulatorio de PCO, el aumento de los niveles de insulina, en sinergia con la LH puede desencadenar la expresión prematura del receptor de LH, en una subpoblación de pequeños folículos que conducen a la diferenciación terminal prematura de la granulosa y la detención del crecimiento folicular que puede contribuir a la anovulación en este subgrupo.

La acción de la insulina sobre la esteroidogénesis ovárica se conserva, a pesar de la resistencia a las acciones metabólicas de la insulina en el SOP⁶⁸. De hecho, en las células de la granulosa, aisladas de los ovarios de las mujeres con SOP clásico, la acción de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa disminuyó significativamente, mientras que la acción de la insulina en la esteroidogénesis se encuentra sin cambios en comparación con las células de la granulosa de las mujeres control. Esta observación sugiere que en el SOP existe resistencia a la insulina selectiva en el ovario, como la hay en el músculo esquelético y en los fibroblastos de la piel.

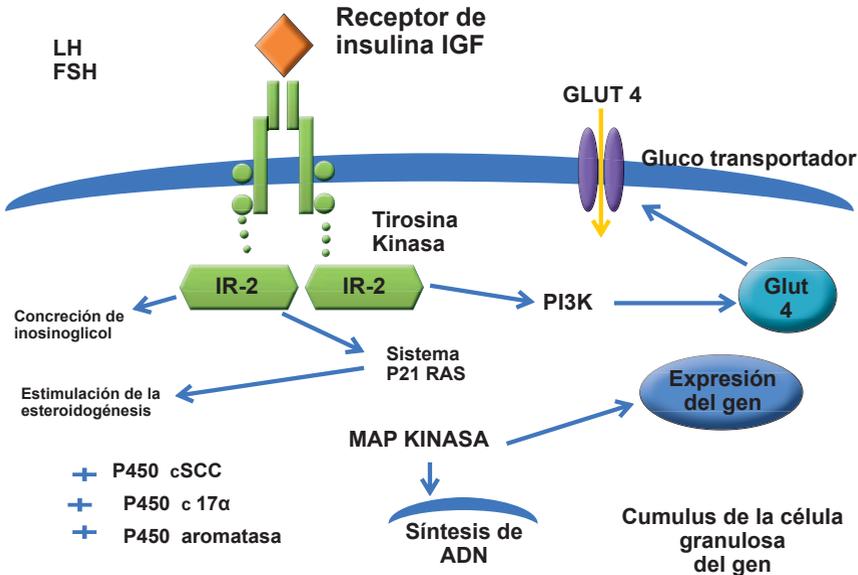
Han sido conflictivos los estudios que evalúan las vías de regulación de la insulina que modulan la esteroidogénesis ovárica. En las células normales de la teca, la insulina en sinergia con la LH estimula la actividad 17 α -hidroxilasa de la P450c17, una enzima clave en la regulación de la biosíntesis de andrógenos codificada por CYP17, a través de la señalización de la PI3-K. Además, la inhibición de la MAPK ERK1/2 no tuvo efecto sobre la actividad 17 α -hidroxilasa⁶⁹, y la insulina es capaz de aumentar la actividad de la 17 α -hidroxilasa, que está mediada por fosfatidilinositol 3-quinasa, pero no la señal extracelular-quinasa regulada en las células de la teca de ovario humano.

En contraste, Nelson y colegas⁷⁰ informan sobre las alteraciones en la proteína quinasa mitógenica activada, que se encuentra en las células de la teca contribuyendo a la producción excesiva de andrógenos en el síndrome de ovario poliquístico (ver figura 4). Sugirieron que la regularización de la MAPK ERK1/2 inhibe la expresión y la actividad del ARNm del P450c17. Además, encontraron disminución de la fosforilación de MEK1/2 y MAPK ERK1/2 en pacientes con SOP en comparación con el grupo control de células de la teca cultivados en agrupación con una mayor expresión de P450c17. Estos resultados son lo contrario de lo que sucede en el tejido muscular esquelético con SOP, en el cual se incrementan MEK1/2 y MAPK ERK1/2⁷¹.

La acción de la insulina sobre la producción de andrógenos a nivel de la teca celular es evidente solo en las concentraciones de insulina suprafsiológicas. Además, parece que las células de las mujeres con SOP son más sensibles a las acciones de los andrógenos estimulados por la insulina que los de las mujeres control.

En circunstancias fisiológicas, la insulina es más probable que actúe como una cagonadotropina⁷², para incrementar la síntesis de andrógenos inducida por LH en células de la teca, así como para mejorar la producción de FSH inducida por el estrógeno y la luteinización inducida por LH en las células de la granulosa.

Figura 4. La insulina modula la esteroidogénesis en sinergia con la LH



Los estudios en humanos han confirmado que la insulina puede aumentar los niveles circulantes de andrógenos en las mujeres con SOP. La infusión de insulina durante los estudios con el *clamp* euglicémico produce aumento de los niveles de andrógenos, sin alterar la secreción de gonadotropinas, lo que sugiere un efecto directo sobre la esteroidogénesis. Cuando se suprimen los niveles de insulina con diazóxido, esto resulta en una disminución en los niveles circulantes de testosterona en mujeres con SOP, independientes de las alteraciones en la liberación de LH.

La insulina induce aumento de la actividad 17 α -hidroxilasa que está mediada por la fosfatidilinositol 3-quinasa, pero no la señal extracelular quinasa regulada en células de la teca de ovario humano. Los niveles de SHBG también se incrementan con la supresión de los niveles de insulina por el diazóxido, consistente con un papel importante de la insulina como regulador negativo en la producción de SHBG.

De hecho, la insulina, en lugar de los esteroides sexuales, parece ser el principal regulador de la producción de SHBG. Estos efectos de la alteración de los niveles de insulina se observaron solo en mujeres con SOP y no en las normales. Una extensa gama de literatura indica que la reducción de los niveles de insulina con los fármacos sensibilizadores de la insulina como la metformina y las tiazolidinedionas, pueden reducir los niveles circulantes de andrógenos, aumentar los niveles de SHBG y restaurar los ciclos menstruales ovulatorios en las mujeres con SOP⁷³. Las anomalías de la actividad 17, 20-liasa también mejoran paralelamente con la reducción de los niveles circulantes de insulina.

Se ha informado que los niveles de estrógenos también tienden a disminuir durante la terapia con drogas sensibilizadoras de la insulina en el SOP, lo cual sugiere que la insulina tiene efectos estimulantes directos sobre múltiples vías esteroidogénicas. Estos datos sugieren que la metformina tendría efectos directos para inhibir la esteroidogénesis en las células de la teca, pero no normaliza por completo los niveles circulantes de andrógenos en el SOP.

Los efectos de la insulina sobre la producción de andrógenos adrenales han sido menos claros. Infusiones de insulina en forma aguda disminuyeron los niveles de DHEAS tanto en hombres como en mujeres. Cuando los niveles de insulina menoraron crónicamente, los niveles circulantes de DHEA y DHEAS se elevaron en los hombres pero no en las mujeres normales. La reducción de los niveles de insulina con los sensibilizadores

de insulina se tradujo en una disminución en los niveles de DHEAS en mujeres con SOP. Este efecto de la insulina parece ser una acción directa de esta para aumentar la sensibilidad suprarrenal a la ACTH en mujeres hiperandrogénicas.

Los estudios en humanos sobre los efectos de la insulina en la secreción de gonadotropinas son contradictorios. Dunaif y Graf⁷⁴ reportaron que la infusión de insulina en altas dosis no alteró los pulsos de LH o la sensibilidad de la GnRH en mujeres con SOP⁷⁵. No se encontraron diferencias en los niveles de gonadotropina estimulada con GnRH durante la infusión prolongada (17 h) en dosis moderadamente altas de insulina en mujeres con SOP. Sin embargo, Lawson *et al.*⁷⁶ informaron que la infusión aguda de una gama de dosis de insulina, incluyendo dosis similares a las utilizadas por Dunaif y Graf, produjo una disminución de la respuesta hipofisaria a la GnRH en mujeres con SOP, pero no en las mujeres del grupo control.

La disminución crónica de los niveles de insulina con las drogas sensibilizadoras de insulina, troglitazona y metformina, disminuyeron los niveles circulantes de LH. Sin embargo, un estudio mucho más grande con troglitazona⁷⁷ informó que no hubo cambios en los niveles circulantes de LH o FSH/ LH. Eagleson *et al.*⁷⁸ encontraron que la amplitud del pulso de LH y la media de los niveles de LH aumentan después de aproximadamente un mes con metformina en mujeres con SOP, pero no en las mujeres control. Estos últimos hallazgos podrían explicarse por la mejora de la supresión mediada por insulina de la pituitaria en respuesta a la GnRH. Además, es posible que la hiperinsulinemia más severa vista en mujeres con SOP obesas contribuya a la relación inversa entre los niveles de IMC y de LH en el SOP. El mismo Lawson⁷⁸ confirmó la relación inversa entre los niveles de IMC y de LH, y encontró que la adición de insulina para el modelo mejora la predicción de los niveles de LH en el SOP. En las mujeres normales en este último estudio, los niveles de insulina (pero no IMC) fueron significativamente correlacionados inversamente con los niveles de LH.

La manipulación genética del receptor de la insulina y del IRS-2 en ratones ha confirmado la importancia de la acción de la insulina en el control de la reproducción. La supresión de IRS-2 da como resultado la anovulación y la obesidad en ratones hembra.

La interrupción específica de los receptores de insulina en tejidos neuronales, en ratones obesos inducidos con dieta, interrumpe la liberación de LH, y deteriora la maduración del folículo ovárico, lo que sugiere que en el sistema nervioso central (SNC) la señalización de la insulina es importante para la reproducción normal. Consistente con esta hipótesis, la interrupción de los receptores tanto de la insulina como de leptina en las neuronas hipotalámicas y de la proopiomelanocortina da como resultado una disminución de la fertilidad y el aumento de los niveles circulantes de T en ratones hembra.

En contraste, la interrupción del receptor de insulina en la pituitaria protege contra los efectos de la obesidad inducida por la dieta para aumentar la liberación de LH y producir infertilidad en ratones hembras. Esta observación sugiere que la señalización de la insulina en la pituitaria es necesaria para la interrupción mediada por la obesidad en la reproducción.

RESUMEN

Las investigaciones sobre la asociación de la resistencia a la insulina y el síndrome de ovario poliquístico ha revelado que la insulina es una hormona que tiene funciones en la reproducción, y actúa como una gonadotropina a través de su receptor, con el fin de modular la esteroidogénesis ovárica.

Esta acción se conserva a pesar de la resistencia a las acciones metabólicas de la insulina en la periferia. La regulación de la insulina en el SNC también parece ser crítica para la ovulación.

Los estudios en humanos han confirmado que la hiperinsulinemia aumenta la producción de andrógenos en pacientes con SOP y que la insulina es un importante regulador de la producción de SHBG.

La disminución de la resistencia a la insulina puede restaurar los ciclos menstruales ovulatorios. Estas ideas han dado lugar a un blanco terapéutico importante para el SOP con las drogas sensibilizadoras de insulina.

Referencias bibliográficas

1. Chereau A. Mémoires verter SERVIR à l'étude des malades oviares. Paris: Fortin, Masson. 1844.
2. Stein M, Leventhal, M. Amenorrhea associatedwith bilateral polycystic ovarie. Am J Obstet Gynecol. 1935; 29: 181-191.
3. Goldzieher, J, Verde, J. The Polycystic Ovary I. Clinical and Histologic Features. J Clin Endocrinol Metab. 1962; 22: 325-338.
4. Goldzieher J. Perspectivas históricas. En: Chang R, Heindel J, Dunaif A (eds.). Polycystyc Ovarie Syndrome. Nueva York: Marcel Dekker; p. 1-14. 2002.
5. Burghen G, Givens J, Kitabchi A. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab. 1980; 50: 113-116.
6. Dunaif A, Hoffman A, Scully R, Flier J, Longcope C, Levy L, Crowley, W. The clinical, biochemical and ovarian morphologic features in women with acantosis nigricans and masculinization. 1985; Obstet Gynecol; 66: 545-552.
7. Flier J, Eastman C, Minaker K, Matteson D, Rowe W. acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism: characterization of an insulin-resistant state distinct from the type A and B syndromes. Diabetes. 1985; 34: 101-10.
8. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale H, Futterweit W, Janssen O, Legro R, Norman R, Taylor A, Witchel S. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertility and Sterility. 1985; 91: 456-488.
9. Essah P, Wickham E, Nunley J, Nestler J. Dermatology of androgen-related disorders. Clin Dermatol. 2006; 24: 289-298.
10. Dunaif A, Verde T, Phelps R, Leibold M, Futterweit W, Lewy L. Acanthosis nigricans, insulin action and hyperandrogenism: clinical, Hhistological and biochemical findings. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 73: 590-595.
11. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky U. Characterization of groups of hyperaiidrogenic women with Acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab. 1987; 65: 499-507.
12. Cunliffe W, Gould D. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. Br Med J. 1979; 1: 1109-1110.
13. Hull M. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. Gynecol Endocrinol. 1987; 1: 235-245.
14. Rosner W, Auchus R, Azziz R, Sluss P, Raff H. Utility, limitations and pitfall in measuring of testosterone: an Endocrine Society position statement. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 405-413.
15. Vesper, H, Botelho J. Standardization of testosterone measurements in humans. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010; 121: 513-519.
16. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman J. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84: 3666-3672.
17. Azziz R. The adrenal and polycystic ovary síndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2007; 8: 331-342.
18. Lachelin G, Barnett M, Hopper B, Brink T, Yen S. Adrenal function in normal women and women with the polycystic ovary síndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1979; 49: 892-898.

19. Broekmans F, Knauff E, Valkenburg O, Laven J, Eijkemans M, Fauser B. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG*. 2006; 113: 1210-1217.
20. Hillier S. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod*. 1994; 9: 188-191.
21. Taylor A, McCourt B, Martin K, Anderson E, Adams J, Schoenfeld D, Hall J. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 2248-2256.
22. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997; 18: 774-800.
23. Hughesdon P. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv*. 1982; 37: 59-77.
24. Webber L, Stubbs S, Stark J, Trew G, Margara R, Hardy K, Francks S. Formation and early development of follicles seen in the polycystic ovary. *Lancet*. 2003; 362: 1017-1021.
25. Webber L, Stubbs S, Stark J, Margara R, Trew G, Lavery S, Hardy K, Francks S. Prolonged survival in culture of preantral follicles from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 1975-1978.
26. Nelson V, Legro R, Strauss J, McAllister J. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagate theca cells from polycystic ovary. *Mol Endocrinol*. 1999; 13: 946-957.
27. Willis D, Watson H, Mason H, Galea R, Brincat M, Francos S. Premature response to LH of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovaries: relevance to mechanisms of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 3984-3991.
28. Mason H, Willis D, Barba R, Winston R, Margara R, Francos S. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: Relationship to menstrual cycle history and concentration of gonadotropins and sex steroids in follicular fluids. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79: 1355-1360.
29. Crespo Retes I, Crespo Pereda J, Crespo Pereda M. Sndrome del ovario Poliquistico e hiperandrogenismo. *Tratado de reproduccin humana asistida*, 170-175, 2013.
30. Rotterdam ESHRE/ASRM Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004; 19(1): 41-47.
31. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale H, Futterweit W, Janssen O, Legro R, Norman R, Taylor A, Witchel S. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4237-4245.
32. Kiddy D, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Carrizo M, Francos S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 36: 105-111.
33. Zhang H, Zhu F, Xiong J, Shi X, Fu S. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in a large-scale Chinese population. *BJOG*. 2009; 116: 1633-1639.
34. Barber T, Wass J, McCarthy M, Franks S. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66: 513-517.
35. Mortensen M, Ehrmann D, Littlejohn E, Rosenfield R. Asymptomatic volunteers with a polycystic ovary are a functionally distinct but heterogeneous population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 1579-1586.

36. Murphy M, Hall J, Adams J, Lee H, Welt C.M Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3878-3884.
37. Franks S, Webber L, Goh M, Valentine A, Blanco D, Conway G, Wiltshire S, McCarthy M. Ovarian morphology is a marker of heritable biochemical traits in sisters with polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3396-3402.
38. MacDonald P, Rombaut R, Siiteri P. Plasma precursors of estrogen. Extent of conversion of plasma androstenedione to estrone in normal males and nonpregnant normal, castrate and adrenalectomized females. *J Clin Endocrinol Metab* 27. 1967; 1103 -1111.
39. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky U. Characterization of groups of hyperandrogenic women with Acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65: 499-507.
40. Legro R, Kunesman A, Dodson W, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 165-169.
41. Ehrmann D, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi M. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab,* 2005; 90: 66-71.
42. Palmert M, Gordon C, Kartashov A, Legro R, Emans S, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescent with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1017-1023.
43. Carmina E, Legro R, Stamets K, Lowell J, Lobo R. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod.* 2003; 18: 2289-2293.
44. Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Verde T. Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes.* 1993; 42: 1462-1468.
45. Morán L, Misso M, Wild R, Norman R. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010; 16: 347-363.
46. Asociación Americana de Diabetes. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007; 30: S42-S47.
47. Tomlinson J, Millward A, Stenhouse E, Pinkney J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome: what are the risks and can they be reduced? *Diabet Med.* 2010; 27: 498-515.
48. Gambineri A, Patton L, Altieri P, Pagotto U, Pizzi C, Manzoli L, Pasquali R. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes. Results from a long-term prospective study. *Diabetes.* 2012; 61: 2369-2374.
49. Roumain J, Charles M, De Courten M, Hanson R, Brodie T, Pettitt D, Knowler W. The relationship of menstrual irregularity to type 2 diabetes in Pima indian women. *Diabetes Care.* 1998; 21: 346-349.
50. Salomón C, Hu F, Dunaif A, Rich-Edwards J, Willett W, Hunter D, Colditz G, Speizer F, Manson J. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for Risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001; 286: 2421-2426.
51. Cooper G, Ephross S, Sandler D. Menstrual patterns and risk of adult-onset diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol.* 2000; 53: 1170-1173.
52. Gast G, Grobbee E, Smith H, Bueno-de-Mesquita H, Samsioe G, Van der Schouw Y. Menstrual cycle characteristics and risk of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Fertil Steril.* 2010; 94: 2379-2381.

53. Margolin E, Zhornitzki T, Copérnico T, Kogan S, Schattner A, Knobler H. Polycystic ovary syndrome in post-menopausal women-marker of the metabolic syndrome. *Maturitas*. 2005; 50: 331-336.
54. Pesant M, Baillargeon J. Clinically useful predictors of conversion to abnormal glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Steril*. 2011; 95: 210-215.
55. Knowler W, Hamman R, Edelstein S, Barrett-Connor E, Ehrmann D, Walker E, Fowler S, Nathan D, Kahn S. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*. 2005, 54; 1150-1156.
56. Salley K, Wickham E, Cheang K, Essah P, Karjane N, Nestler, J. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 4546-4556.
57. Asociación Americana de Diabetes. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33: S62-S69.
58. DeFronzo R. The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. Lilly conferencia de 1987. *Diabetes*. 1988; 37: 667-687.
59. Bergman, R. Orchestration of glucose homeostasis: from a small acorn to the California oak. *Diabetes*. 2007; 56: 1489-1501.
60. Groop L, Bonadonna R, Simonson D, Petrides A, Shank M, DeFronzo R. Effect of insuline on oxidative and nonoxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am J Physiol*. 1992; 263: E79-E84.
61. Rebrin K, Steil G, Getty L, Bergman R. Free fatty acid as a link in the regulation of hepatic glucose output by peripheral insulin. *Diabetes*. 1995; 44: 1038-1045.
62. Rebrin K, Steil G, Mittelman S, Bergman R. Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. *J Clin Invest*. 1996; 98: 741-749.
63. Kahn C. The molecular mechanism of insulin action. *Annu Rev Med*. 1985; 36: 429-451.
64. Bergman R, Finegood D, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*. 1985; 6: 45-86.
65. Yildiz B, Knochenhauer E, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 162-168.
66. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansky U. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*; 1989; 38: 1165-1174.
67. Morales A, Laughlin G, Bützow T, Maheshwari H, Baumann T, Yen S. Insulin, somatotropic and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 2854-2864.
68. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev*. 1991; 12: 3-13.
69. Munir I, Yen H, Geller D, Torbati D, Bierden R, Weitsman S, Agarwal S, Magoffin D. Insulin augmentation of 17-hydroxylase activity is mediated by phosphatidylinositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinología*. 2004; 145: 175-183.
70. Nelson-Degrave V, Wickenheisser J, Hendricks L, Asano T, Fujishiro M, Legro R, Kimball S, Strauss J, McAllister J. Alteration in mitogen-activated protein kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Mol Endocrinol*. 2005; 19: 379-390.

71. Corbould A, Zhao H, Mirzoeva S, Aird F, Dunaif A. Enhanced mitogenic signaling in skeletal muscle of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2006; 55: 751-759.
72. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999; 28: 361-378.
73. Velázquez E, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck C. Metformin therapy in polycystic ovarian syndrome reduces hiperinsulinemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*. 1994; 43: 647-654.
74. Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insuline-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1989; 83: 23-29.
75. Tosi F, Negri C, Perrone F, Dorizzi R, Castello R, Bonora E, Moghetti P. Hyperinsulinemia amplifies GnRH agonist stimulated ovarian steroid secretion in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 1712-1719.
76. Lawson M, Jain S, Sol S, Patel K, Malcolm P, Chang R. Evidence for insulin suppression of baseline luteinizing hormone in women with polycystic ovarian syndrome and normal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2089-2096.
77. Azziz R, Ehrmann D, Legro R, Whitcomb R, Hanley R, Fereshetian A, O'Keefe M, Ghazzi M, SOP / Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1626-1632.
78. Eagleson C, Bellows A, Hu K, Gingrich M, Marshall J. Obese patient with polycystic ovary syndrome: evidence that metformin does not restore sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by ovarian steroids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 5158-5162.

ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA ASOCIADA A LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Dr. Jesús Rocca Nación

Ningún sistema corporal funciona aisladamente. Los tejidos, incluso las células, trabajan armoniosamente tratando de concatenar acciones con otros tejidos o unidades celulares, los cuales pueden ser afines desde el punto de vista fisiológico, pero muchas veces diferentes desde una perspectiva embriológica o anatómica.

Un ejemplo digno de resaltar es el hígado, en el cual se unen muchas células distintas estructuralmente, dando lugar a sistemas armoniosamente organizados que cumplen papeles de síntesis, eliminación, transformación, destrucción, elaboración y vigilancia inmunológica, todas ellas vitales para el buen funcionamiento de nuestro cuerpo.

Esta armoniosa interrelación entre varias organizaciones celulares se puede observar en seres vivos primitivos, como la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), en la cual esta íntima relación entre el sistema inmunológico y diversos mecanismos metabólicos se da en un grupo de células o de tejido funcional. En el caso de la *Drosophila*, se representa bajo el llamado *fatbody*, donde una sola unidad funcional de células representa lo que en el humano es la convergencia entre el tejido adiposo, hepático e inmunohematopoyético localizado en el hígado¹.

Por otra parte, tanto el tejido adiposo como el hígado tienen una organización celular por la cual sus células metabólicas —el adipocito y el hepatocito, por ejemplo—interaccionan eficazmente con el sistema inmune, como las células de Kupffer y los macrófagos. Sin embargo, lo interesante es que, ya que estos últimos se encuentran en contacto con numerosos vasos sanguíneos, en un eventual proceso inflamatorio de este sistema, las diversas hepatokinas, citokinas y muchas otras sustancias inflamatorias, podrían interactuar a distancia con otros órganos —por ejemplo, el músculo esquelético y el páncreas— pudiendo producir efectos deletéreos en estos.

Esta estructura puede lesionarse por diversas noxas ambientales (por ejemplo, la mala alimentación y el sedentarismo, con la consiguiente obesidad o sobrepeso) o endógenas (como la hiperlipidemia y la hiperglicemia, las cuales, a su vez, se asocian a la resistencia a la insulina). Asimismo—lo más importante—, estos disturbios pueden coexistir con un gran estrés oxidativo. Cuando esto ocurre, la armoniosa interrelación entre los hepatocitos, adipocitos y células inflamatorias, se va perdiendo y poco a poco se van distorsionando muchas señales, además de que se activan otras y se superestimula el sistema inmunológico. Esto da como consecuencia, primero, la acumulación inocente de moléculas de grasa, bajo la forma de triglicéridos u otras grasas afines, lo cual se denomina “esteatosis hepática” o simplemente “hígado graso”, que más tarde puede progresar a “esteatohepatitis no alcohólica” (NASH), la cual, si las condiciones se dan, puede evolucionar a diversos grados de fibrosis o, incluso, a neoplasia maligna de hígado.

¿Es frecuente encontrar la enfermedad hepática grasa?

Aproximadamente de 20 a 30 % de personas consideradas como sanas tienen enfermedad hepática grasa, detectada en un examen de rutina. La prevalencia es un tanto mayor en los varones que en las mujeres. Es constante en los hombres entre los 30 a 60 años; y en las mujeres aumenta a medida que avanza la edad². Este fenómeno también puede observarse en la población pediátrica, en la cual se nota una prevalencia de 1-9 %, pudiendo llegar incluso a 28-38 % en niños obesos³. De toda esta población afectada, entre 5 a 10 % puede evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

Un aspecto inquietante de este problema es la asociación cada vez mayor entre enfermedad hepática grasa y neoplasias colorrectales, que incluye por supuesto el carcinoma de colon. Lo interesante es que esta misma asociación se observa en pacientes obesos y diabéticos tipo 2. El porqué de esta asociación no está

bien comprendido; sin embargo, se postula que tienen en común la resistencia a la insulina y un ambiente proinflamatorio importante⁴.

Esta fuerte asociación entre enfermedad hepática grasa y neoplasias hepáticas y colorrectales, obliga al descarte de estas patologías en las personas de alto riesgo, como son aquellas con alta incidencia de neoplasias en la familia. Por otra parte, debemos tener en consideración que la progresión de NASH a carcinoma hepatocelular se puede dar incluso sin características clínicas previas de cirrosis⁵.

También es bueno destacar que la enfermedad hepática grasa conlleva un riesgo cardiovascular incrementado, lo cual se debe probablemente a diversos factores deletéreos, como la gran liberación de citocinas y diversas moléculas proinflamatorias, así como al perfil lipídico alterado, al profundo estrés oxidativo y a la disfunción endotelial, con lo cual se incrementa el ambiente proaterogénico de los sujetos afectados con este problema. Recientemente incluso se considera a la enfermedad hepática grasa como un marcador independiente de enfermedad cardiovascular⁶.

¿Cómo influye la alimentación y el sedentarismo en la aparición de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)?

No hay duda de que estamos asistiendo a unos tiempos en los cuales el ritmo de vida se hace cada vez más acelerado y tenemos menos tiempo para desarrollar nuestras actividades cotidianas. Estas son algunas de las razones por las que la población mundial ha aceptado sin ninguna discusión a un grupo de alimentos que tienen como principales características su facilidad de transporte y preparación, así como su relativo bajo costo y el hecho de que muchas veces sean apetecibles al paladar. Estos alimentos, llamados refinados, son capaces de ser absorbidos ávidamente en el intestino y convertirse en glucosade manera rápida, lo cual, como consecuencia, puede producir una oleada hiperglicémica capaz de activar ciertos genes que estimulan diversas vías lipogénicas, como es la ChREBP (proteína vinculante de los elementos sensible a los carbohidratos).

También se relaciona con este problema a la fructosa, que es el azúcar de la fruta y de muchas bebidas de uso frecuente. Los mecanismos por los cuales la fructosa podría ser capaz de promover la lipogénesis no está bien esclarecida totalmente, pero se señala que puede alterar diversas enzimas que la promueven, como la piruvato deshidrogenasa (PDH), al inhibir la PDH kinasa, y por incremento en la transcripción de la SREBP1c (proteína vinculante de los elementos regulatorios de los esteroides 1-c) que regula la expresión de las enzimas encargadas de la lipogénesis y la síntesis y secreción de triglicéridos⁷.

Es interesante notar que ciertas personas con alto consumo de fructosa y enfermedad hepática grasa, pueden paradójicamente disminuir su contenido de grasa intrahepática pero progresar peligrosamente a fibrosis. El porqué de estas observaciones no está bien definido, pero se puede explicar parcialmente por el efecto lipogénico y proinflamatorio del azúcar en general y de la fructosa en particular, lo cual puede asociarse a periodos transitorios de depleción de ATP en las células y a su capacidad por excelencia de incrementar los niveles de ácido úrico a nivel intracelular. A su vez, el ácido úrico puede ser capaz de incrementar la liberación de moléculas proinflamatorias e inducir quimiotaxis de los monocitos y también causar estrés oxidativo a nivel de los adipocitos, lo cual puede comprometer la liberación de adiponectina⁸.

Volviendo a la ChREBP, existe una relación estrecha entre estas moléculas y los transportadores de glucosa. Una de las acciones de la insulina es fomentar la expresión de los famosos GLUT (transportadores de glucosa) en diversos tejidos. Un ejemplo de ello es el GLUT 4 en el tejido adiposo, con el cual se estimula la captación de glucosa a este nivel. A su vez el GLUT 4 regula la expresión de la ChREBP, que es un regulador transcripcional de los genes lipogénicos y glicolíticos. Esta ChREBP es muy importante para la síntesis de ácidos grasos, y también fomenta la sensibilidad a la insulina en diversos órganos sensibles. Se ha demostrado que la glucosa puede activar la isoforma β de la ChREBP, de tal manera que por esta vía se puede promocionar también el depósito de grasa intrahepática⁹.

Por otra parte, en estados de resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia compensadora puede ser capaz de fomentar la expresión de otro gen que activa la vía lipogénica, como es la SREBP (sterol-regulatory element binding protein), con lo cual el estímulo para el depósito de grasa intrahepática se ve fuertemente favorecido.

Pero, si hay resistencia a la insulina, ¿por qué esta sigue enviando mensajes para la lipogénesis hepática?

Recordemos que la insulina tiene varias funciones en el hígado, de las cuales dos son sumamente importantes. Por una parte, estimula la lipogénesis y, por otra, antagoniza la gluconeogénesis. Otra de sus funciones es favorecer la formación de glucógeno (glucogénesis), pero no fomenta la entrada de glucosa al hepatocito. Cuando existe resistencia a la insulina, las señales que envía la insulina se ven grandemente perjudicadas en las vías relacionadas con la glucosa, de tal manera que se debilita el freno que se tenía sobre las enzimas gluconeogénicas, favoreciendo así la salida de glucosa hepática hacia la circulación sanguínea. Ello llevaría a un estado de hiperglicemia constante. Sin embargo, para contrabalancear esta alteración fisiológica, las células beta producen mayores cantidades de insulina que se liberan hacia la sangre, con lo cual la glicemia muchas veces se mantiene estable.

La gluconeogénesis se controla a través de la regulación transcripcional de la fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa (PEPCK), que es una enzima limitante de la salida de glucosa hepática. La actividad de esta enzima se encuentra incrementada en los diabéticos tipo 2 y en los pacientes con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia¹⁰. Como las señales de la insulina están deterioradas cuando existe resistencia a esta hormona, la única forma de evitar la salida de glucosa es con grandes cantidades de insulina, con lo cual se mantiene la normoglicemia.

Sin embargo, en estados de resistencia a la insulina en el hígado, la regulación de la gluconeogénesis se ve seriamente perjudicada, pero esto no sucede con la vía lipogénica, la cual no se ve comprometida, sino que, por el contrario, se puede ver tremendamente estimulada. De esta manera, las grandes cantidades de insulina que se liberan en forma compensatoria, estimulan fuertemente la vía lipogénica, favoreciéndose con ello el depósito de cada vez mayor grasa intrahepática.

Pero también se sabe que la insulina puede ser capaz de estimular directamente el depósito de grasa en los hepatocitos. Este fenómeno, denominado lipogénesis de novo, se realiza porque se favorece la expresión de genes de un sustrato importante a nivel hepático: el SREBP, del cual existen tres isoformas. Uno de ellos, el SREBP-1c, involucra diversos genes relacionados con los ácidos grasos, mientras que el SREBP-2 se asocia con los genes que regulan el colesterol¹¹.

Al igual que los receptores hepáticos X (LXRs), el SREBP-1c es importante en la regulación de los genes lipogénicos, a través de los cuales actúa la insulina. Cabe resaltar que la glucosa también es capaz de interactuar con los receptores hepáticos X, y de esta manera puede ejercer sus efectos sobre la ChREBP. Por lo tanto, al activarse tanto los sustratos SREBP como ChREBP, se fomenta en forma importante la lipogénesis de novo, y su activación puede ser tanto por la hiperglicemia como por la hiperinsulinemia que se da como respuesta a la resistencia a la insulina¹².

Otro efecto metabólico importante de la insulina es impedir la salida de ácidos grasos de los adipocitos. Esta acción la realiza por su efecto inhibitorio sobre la lipasa sensible a la hormona en las células grasas. En situaciones de resistencia a la insulina, esta enzima no es inhibida, por lo cual se favorece la salida de grandes cantidades de ácidos grasos libres, que se dirigen hacia el hígado y forman los llamados NEFA (ácidos grasos libres no esterificados), los cuales incrementan notablemente el pool intrahepático de grasa.

¿Cómo se produce la regulación de los triglicéridos en el hígado?

Una fracción importante de glucosa que se absorbe en el intestino es captado por el hígado para almacenar glucógeno, el cual se utilizará en situaciones de hipoglucemia. Cuando se ha logrado el *pool* de reserva máxima de glucógeno, lo que equivale aproximadamente a un 5 % del total del peso del hígado, una cantidad adicional de glucosa es captada y conducida hacia las vías metabólicas que llevan a la formación de ácidos grasos, los cuales, después de ser esterificados, se transforman en triglicéridos. Estos triglicéridos tienen dos caminos: o bien se almacenan en el mismo hígado como gotas de grasa, o se liberan a la circulación bajo la forma de VLDL-c (lipoproteínas de muy baja densidad), por la cual se conducen hacia el tejido adiposo y luego se almacenan como tal.

Buena parte de los ácidos grasos que se quedan en el hígado se hidrolizan en los microsomas hepáticos. Esta β -oxidación es una vía metabólica importante por la cual se podría evitar la direccionalidad de los ácidos grasos hacia el depósito de gotas de grasa en el hígado, y pueden ser favorecidos por dos sustratos enzimáticos importantes: el AMPK (monofosfato de adenosina kinasa) y los PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*).

Bajo estos conceptos, existirían hasta tres formas de reclutamiento y posterior almacenamiento de triglicéridos en el hígado. El primero, por los llamados NEFA, los cuales proceden del tejido adiposo periférico, producto de la resistencia a la insulina. La segunda forma proviene de la alimentación rica en grasa saturada, que incrementa el *pool* de grasa intrahepática, y el tercero, por la lipogénesis *de novo*, estimulada tanto por la hiperinsulinemia como por la hiperglicemia, las cuales activan diversos genes asociados con la lipogénesis hepática.

Entonces, el peor escenario en la patogénesis del hígado graso sería que el *pool* de ácidos grasos hacia el hígado, así como la síntesis de lípidos *de novo*, fuesen muy importantes, y que además la beta-oxidación de los ácidos grasos fuera relativamente insuficiente. Todas estas alteraciones metabólicas se traducirían en depósitos cada vez más y más crecientes de grasa en el hepatocito.

Es indudable que el papel de los triglicéridos es muy importante para el inicio y la progresión de la enfermedad hepática grasa, ¿pero de qué forma es deletérea? La respuesta no es clara aún, pero se piensa que la acumulación de triglicéridos en el hepatocito puede ser capaz de producir obstrucción de los vasos venosos intrahepáticos. Cuando esta obstrucción es de vasos pequeños (< de 30 micras) puede compensarse por flujo venoso colateral, pero si la obstrucción es de vasos más grandes, se puede asociar a fibrosis¹³.

Sin embargo, se piensa que otras moléculas grasas que no son triglicéridos también se acumulan en el hígado, las cuales igualmente son capaces de producir lipotoxicidad. Entre ellas están las ceramidas, el diacilglicerol, la lisofosfatidil colina, el ácido fosfatídico, el ácido lisofosfatídico, entre otras, que son metabolitos de los ácidos grasos y pueden causar profunda injuria celular y/o ser mediadores de lipotoxicidad hepática en el NASH¹⁴.

¿Cuál es el papel de la adiponectina en la enfermedad hepática grasa?

No hay duda de que la enfermedad hepática grasa está ligada a una interacción importante entre diversas citokinas y adipocinas, las cuales son sintetizadas por los adipocitos y por muchas otras células inflamatorias que infiltran estos adipocitos. Prácticamente, casi todas las adipocinas y hormonas liberadas por el tejido adiposo conducirán a resistencia a la insulina y a diversos grados de inflamación. Sin embargo, existe una hormona que se sintetiza en el adipocito, pero que, por el contrario, tiene efectos benéficos sobre la resistencia a la insulina, y cuya deficiencia puede ser vital para que la esteatosis hepática simple progrese hacia NASH; me refiero a la adiponectina.

Existen dos diferentes isoformas de receptores para la adiponectina. Se postula que esta es un modulador entre los aspectos nutricionales, el sistema inmunológico, la respuesta inflamatoria y su interacción con las señales de la insulina.

Debemos tener presente que en los pacientes obesos, diabéticos tipo 2 o con enfermedad arterial coronaria, la adiponectina está constantemente disminuida. Además, existe una fuerte correlación positiva entre sensibilidad a la insulina y los niveles plasmáticos de adiponectina. Por otra parte, también existe una importante correlación inversa entre la adiponectinemia y la obesidad abdominal¹⁵.

Se postula que muchos efectos deletéreos relacionados con la resistencia a la insulina, podrían ser el resultado no solo de una disminución de los niveles séricos de adiponectina, sino también de una resistencia a esta, como se puede apreciar en estudios experimentales en ratas sometidas a una dieta alta en grasa, en las cuales se observó incapacidad de oxidar los ácidos grasos con incremento en la captación de estos, lo que resultó en la acumulación de lípidos, como es el caso de las ceramidas, a nivel intramuscular¹⁶.

La adiponectina actúa sobre el AMPK y los PPAR, a los cuales activa. Esto es positivo porque buena parte de sus efectos benéficos sobre la resistencia a la insulina y la enfermedad hepática grasa se da a través de ellos.

Esta hormona tiene efectos múltiples sobre la célula hepática; por ejemplo, efecto sensibilizador de la insulina, efecto antiinflamatorio, antifibrinogénico y, en forma interesante, efecto antiapoptótico en el hepatocito. Estas acciones se traducen, en primer lugar, en disminución de la gluconeogénesis y la lipogénesis de novo, y, en segundo término, en incremento de la β -oxidación de los ácidos grasos libres, con lo cual se produciría disminución del *pool* de estos elementos grasos en el hígado.

Un aspecto importante que se debe mencionar es que la adiponectina tiene una acción antagónica con el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). Por una parte, niveles altos de adiponectina suprimen el FNT- α y, viceversa, niveles altos de FNT- α se asocian con disminución de los niveles de adiponectina. Cuando la persona acumula grasa cada vez mayor en el abdomen, se producen grandes cantidades del FNT- α , con lo cual se disminuye la expresión genética de la adiponectina, de tal manera que los adipocitos empiezan a sintetizar menos cantidades de esta hormona, trayendo como consecuencia muchos efectos deletéreos, como la disminución de la sensibilidad a la insulina e incremento de la adiposidad en el hígado y, además, mayor vulnerabilidad para los fenómenos inflamatorios y fibróticos¹⁷.

Cabe mencionar también que la acumulación de la grasa en el hígado está relacionada casi exclusivamente con la mayor acumulación de grasa visceral, mas no con la grasa corporal total¹⁸, cuya fuente principal es el tejido celular subcutáneo. Esto quizás se deba a que la adiponectina se produce principalmente en el adipocito del celular subcutáneo y muy poco se desarrolla en las vísceras abdominales.

Es interesante notar que en un informe reciente se señala que la infección por *Helicobacter pylorii* puede estar relacionada con la aparición o progresión de la enfermedad hepática grasa. Asimismo, estos efectos pueden estar agravados por los niveles bajos de adiponectina. En efecto, la infección por *Helicobacter pylorii* de larga data, puede asociarse con liberación de diversas citocinas proinflamatorias, como es el caso de diversas interleukinas (IL-1-B, IL-6, IL-8) y el FNT- α , los cuales pueden causar resistencia a la insulina¹⁹.

Es conocido el efecto deletéreo del FNT- α sobre la insulina, el cual favorece la resistencia a esta al disminuir las señales de ella a nivel postreceptor. Sin embargo, el FNT- α también puede promover la fosforilación de la serina del sustrato del receptor de insulina tipo 1 (SRI-1), con lo cual se distorsiona aún más el pasaje de las señales intracelulares de la insulina, y la sensibilidad a esta disminuye notablemente²⁰.

Pero ¿qué induce a que esta acumulación de grasa “inocente” en el hígado produzca en forma paulatina e inexorable cambios inflamatorios severos y alteraciones en la arquitectura celular del hepatocito?

Aunque la evolución de la esteatosis hepática grasa a esteatohepatitis no alcohólica (NASH) no está bien esclarecida, parece ser que intervienen varios factores; por ejemplo, el gran estrés oxidativo, la presencia de citocinas y de múltiples células proinflamatorias, así como la disfunción tanto a nivel mitocondrial como del retículo endoplasmático (RE). En pocas palabras, la inflamación y el estrés oxidativo podrían ser los grandes responsables de esta progresión.

Un papel importante en este problema lo desarrollan los linfocitos *natural killer*, que representan algo más del 30 % de la población de linfocitos en el hígado. Estas células pueden ser directamente citotóxicas, por mecanismos mediados por perforinas²¹, pero también tienen la capacidad de liberar e inducir la liberación de diversas citocinas, las cuales pueden ser responsables de la extensa muerte de hepatocitos en el NASH²².

Un rol sumamente trascendental en la evolución de la enfermedad hepática grasa es el gran estrés oxidativo que se produce en el hepatocito y que es capaz incluso de fomentar mayor resistencia a la insulina. Este gran estrés oxidativo se puede producir sobremanera a nivel de las mitocondrias y del retículo endoplasmático (RE).

Las especies reactivas de oxígeno (SRO) pueden ser capaces de estimular diversas señales a través de la activación del FOXO, MAPK, JAK, p 53, fosfolipasa C, PI3K, entre otros sustratos, pero la resistencia a la insulina mediada por las SRO parece que se activa a través del JNK. Debemos recalcar que el FNT- α también puede ser capaz de actuar sobre esta proteína, incrementando el estrés oxidativo dentro de las células²³.

Estas SRO pueden ser los mediadores de los efectos proateroscleróticos y de la gran liberación de adipocitocinas que lleva a la resistencia a la insulina en los pacientes obesos con síndrome metabólico, dado que aumentan la expresión de la NADPH oxidasa y la disminución de las enzimas antioxidantes. Además, debemos recordar que los niveles de adiponectina (generalmente disminuidos en los pacientes obesos) se correlacionan inversamente con los marcadores de estrés oxidativo. En estudios animales, la adición de moléculas que llevan a estrés oxidativo disminuye la expresión del RNAm de adiponectina e incrementa la expresión del RNAm del PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno 1) y de la IL-6²⁴.

Por otra parte, debemos recordar el papel importante que tienen los macrófagos, ya que pueden ser capaces de estimular la formación de SRO por incrementar la expresión del NADPH oxidasa, pero también por fomentar la expresión del FNT- α y de la IL-6²⁵. Estos macrófagos son pieza clave para los procesos inflamatorios que se asocian al estrés oxidativo.

Un gran número de proteínas que se encargan tanto de la integridad celular como de los tejidos y también de la activación del sistema inmunológico, se procesan en el RE. Por ello, cualquier situación que conlleve a estrés de esta organela puede provocar disturbios en la regulación de proteínas clave, lo que repercutirá en forma importante en el sistema inmunológico. Así, el estrés del RE puede inducir a un gran espectro inflamatorio, el cual puede asociarse a diversas enfermedades²⁶.

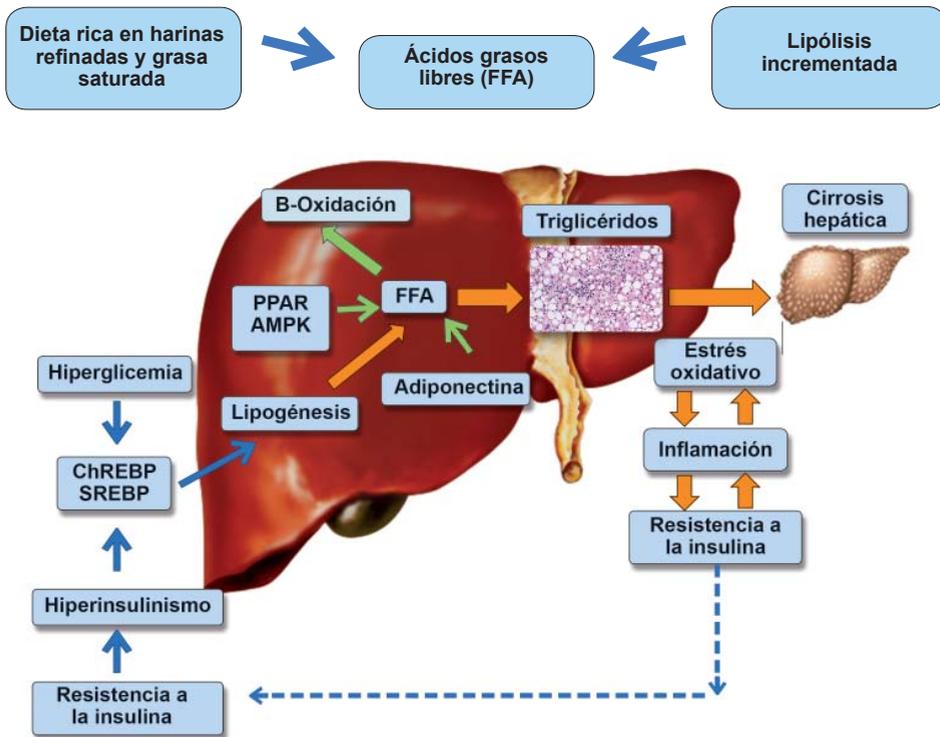
Una consecuencia del estrés del RE es la gran acumulación de SRO que promueven un ambiente oxidativo importante. En contraposición a ello, el organismo genera diversas sustancias, llamados antioxidantes, que evitan el daño celular. Entre ellas están la hemo-oxigenasa 1, la glutatión transferasa y la tioredoxinreductasa. Pero cuando el estrés del RE es muy severo o prolongado, sobrepasa el efecto protector de los antioxidantes endógenos y puede inducirse muerte celular por incremento de la apoptosis.

El estrés del RE induce la activación de las llamadas *unfolded protein response* (UPR) que desencadenan una serie de eventos en cascada, lo cual se asocia con la producción de diversas moléculas proinflamatorias. Estas proteínas activan diversos programas transcripcionales proinflamatorios, que a su vez están gobernados por factores de transcripción como el NF- κ B (factor nuclear kappa B), el cual es uno de los mediadores centrales de inflamación²⁷.

El NF- κ B es un complejo factor de transcripción que regula la expresión genética de diversas citocinas y llega a ser activado por diversos estímulos, entre ellos el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), los lipopolisacáridos y los ácidos grasos. La activación del NF- κ B en el hígado trae como consiguiente el incremento de diversas citocinas inflamatorias, entre ellas el mismo FNT- α y las interleuquinas 6 y la IL-1 β , las cuales pueden conducir a resistencia a la insulina. Estas citocinas proinflamatorias pueden ser capaces de promover las señales de estrés de kinasas y de inducir deterioro de las señales de insulina en el mismo hígado, y también a distancia, vale decir a nivel muscular²⁸.

En síntesis, las diversas moléculas hepatoinflamatorias y el gran estrés oxidativo pueden ser capaces de llevar a resistencia a la insulina, pero, a su vez, esta puede producir mayor inflamación y estrés oxidativo. Esta bidireccionalidad contribuye a un círculo vicioso que agrava la situación porque se induce por otras vías a mayor depósito de grasa en el hígado. Con el tiempo, poco a poco se va evidenciando una disfunción metabólica sistémica, producto del efecto de estas moléculas inflamatorias a distancia. Este *inflammasoma* puede asociarse a incremento de la obesidad, DM2 o aceleración de la aterotrombosis, con incremento del riesgo cardiovascular²⁹(ver figura).

Recientes hallazgos han dado lugar a diversas opiniones discrepantes sobre la resistencia a la insulina. Una de ellas es que, si bien es cierto que el estrés del RE es sumamente deletéreo, ya que puede ser producido por niveles elevados de insulina, el desarrollo de resistencia a esta puede ser considerado como un mecanismo adaptativo o de defensa del organismo para evitar mayor daño y estrés del RE³⁰.



En este esquema se aprecian los diversos factores que contribuyen a la acumulación de grasa en el hígado, como el excesivo consumo de alimentos ricos en carbohidratos refinados y grasas saturadas. Además, el incremento de la lipólisis periférica producto de la resistencia a la insulina favorece el aumento cada vez mayor de ácidos grasos en la circulación, los cuales se dirigen en forma masiva al hígado para su metabolismo. Cuando los niveles de adiponectina están disminuidos y decrece la expresión del AMPK y de los PPAR, la vía metabólica se dirige hacia la acumulación de gotitas de grasa bajo la forma de triglicéridos u otras formas de grasa en el hepatocito. Esta vía metabólica se acrecienta cuando el pool de ácidos grasos libres se ve exageradamente elevado debido a la lipogénesis de novo que es estimulada por diversos genes lipogénicos, los cuales, a su vez, son expresados por la hiperglicemia y el exceso de insulina. Cuando las condiciones se dan, debido al severo estrés oxidativo y a un gran proceso inflamatorio, sobreviene la fibrosis e incluso ciertas neoplasias. Esta evolución puede ser modulada por diversos genes predisponentes.

¿Con qué marcadores contamos para definir o sospechar que un paciente está afectado de enfermedad hepática grasa?

Definitivamente la biopsia hepática es la piedra angular para diagnosticar enfermedad hepática grasa; sin embargo, no es un método que se puede realizar en forma masiva y tiene sus limitaciones por ser invasivo, costoso, y también porque potencialmente se incrementa la morbilidad del paciente³¹.

La mayor información que nos da la biopsia hepática es si el paciente tiene o no tiene esteatohepatitis con fibrosis avanzada o sin ella. Incluso este procedimiento es más específico para identificar al que no tiene fibrosis, con un valor predictivo negativo de 83 %³².

La elastografía es un nuevo procedimiento no invasivo que mide el grado de rigidez del hígado. Es muy útil en pacientes con hepatitis C para evaluar su asociación con fibrosis hepática, y también puede ser muy provechoso en EHGNA, pero su efectividad no supera a la biopsia hepática.

A pesar de que la biopsia hepática es muy útil por la información histológica que nos brinda, consideramos que su uso es impracticable a gran escala; por lo tanto, la clínica y algunos exámenes de laboratorio nos pueden ayudar en la mayoría de los casos. En este sentido, la biopsia hepática estará relegada en nuestro medio para casos que clínicamente tengan un deterioro marcado de sus parámetros clínicos y bioquímicos hepáticos, así como cuando se realicen estudios de investigación.

Es importante mencionar que para definir ecográficamente la esteatosis hepática, se requiere de más de 5-10 % de acumulación de grasa en el hígado. Sin embargo, muchas veces la ecografía solo puede detectar acumulación moderada a severa de grasa intrahepática, por lo cual muchos casos “poco intensos” de esteatosis pueden ser pasados por alto. Por otra parte, la ecografía tampoco puede diferenciar esteatosis simple con NASH.

Clásicamente se han empleado con mucho énfasis los niveles elevados de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) como marcador sensible de enfermedad hepática grasa, dada su relación positiva en pacientes con síndrome de resistencia a la insulina. Sin embargo, no nos ayuda mucho para predecir la progresión hacia NASH. Es más, algunos pacientes con NASH pueden tener niveles de TGP normales.

Una mayor aproximación nos podrían dar tanto los valores de TGP como de triglicéridos elevados en sangre. Por una parte, los triglicéridos altos traducirían una gran liberación de estos por parte del hígado, lo cual sería producto de la esteatosis hepática y la resistencia a la insulina, aun en ausencia de signos ecográficos de EHGNA. Por otra parte, esta acumulación de grasa en el hígado produciría una injuria celular, lo cual se asociaría con elevación de los niveles de enzimas hepáticas como la TGP³³.

Otro marcador importante es la γ -glutamyltransferasa. En efecto, esta enzima puede ser un marcador de resistencia a la insulina en pacientes obesos y asociados a EHGNA, como también se ha visto en pacientes con esteatosis asociada a infección por virus de la hepatitis C³⁴.

No está bien definida la razón de que las enzimas hepáticas se encuentren elevadas en pacientes con síndrome de resistencia a la insulina. Sin embargo, podría ser una buena explicación la fuerte asociación con esteatosis y/o inflamación hepática que tienen estos pacientes afectados de síndrome metabólico, lo cual produce un gran estrés oxidativo, lo que generaría la elevación de estos marcadores hepáticos³⁵.

Si bien es cierto que se han encontrado otros potenciales marcadores que nos pueden ayudar para definir la EHGNA, debemos resaltar la ferritina. Esta proteína es un reactante de fase aguda cuyos valores, en ausencia de sobrecarga de hierro, se ven incrementados cuando existe inflamación, necrosis hepática y abuso de alcohol. Cuando existe EHGNA es frecuente encontrar niveles altos de ferritina con transferrina y hierro sérico normal. Esta elevación de la ferritina representa daño hepático con la consiguiente activación de citoquinas inflamatorias, y puede ser de mucha ayuda principalmente cuando la causa de dicha elevación no está bien definida. Asimismo, puede ser un buen predictor de fibrosis hepática e inflamación lobular en presencia de TGP elevada, aunque faltarían más estudios para definir estos hallazgos³⁶.

¿Qué tanto influye la genética en el desarrollo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica?

Existen estudios que sugieren la influencia importante del factor genético en la presentación de esta enfermedad y en la evolución a NASH o a fibrosis.

El gran espectro de presentación de la esteatosis hepática o el NASH puede deberse al polimorfismo en genes que están involucrados con la síntesis, el almacenamiento y el transporte de las grasas a nivel intrahepático.

Los factores genéticos pueden modificar la intensidad de los factores proinflamatorios, favoreciéndolo o reprimiéndolo. Además, podría haber genes que modulan la respuesta individual a la fibrosis. En este último aspecto se ha visto polimorfismo de genes involucrados en la fibrogénesis, como el factor de crecimiento transformante denominado TGF β 1, o el factor de crecimiento del tejido conectivo y la carnitina palmitoil transferasa 1³⁷.

Existen estudios al respecto en los cuales sujetos obesos con incremento de la expresión del TGF β 1 y del angiotensinógeno tienen más tendencia a desarrollar fibrosis hepática. En otros estudios se ha visto mayor expresión del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1) y del FNT α , así como de diversas proteínas reactantes de fase aguda, como α 1-antitripsina, y del complemento C3³⁸.

Dentro de este gran arsenal de genes involucrados, al parecer es el PNPLA3 el que tiene mucha trascendencia, pues posee el dominio de fosfolipasas relacionadas con la actividad lipolítica y lipogénica en el hepatocito³⁹. Interesantemente, las variantes de PNPLA3, en las cuales la sustitución de isoleucina por metionina está en la posición 148 (I148M), se asocian con incremento de la acumulación de triacilglicerol en los hepatocitos y con ello con un mayor espectro de la enfermedad hepática grasa no alcohólica con lo cual este sustrato puede asociarse con la presencia de diversos fenotipos. Por otro lado, el S453I se asocia con menores niveles de grasa hepática en afroamericanos⁴⁰.

Por lo tanto, las mutaciones de esta proteína podrían explicar el gran espectro clínico de presentación de la EHGNA, pasando de leve a severa acumulación de grasa intrahepática y a diversos disturbios metabólicos asociados. También se asocia el PNPLA3 con la enfermedad hepática grasa alcohólica. Definitivamente debe ser un blanco terapéutico en el futuro⁴¹.

¿Qué estrategias terapéuticas podemos aplicar en pacientes con EHGNA?

Cualquier esfuerzo que hagamos para disminuir el peso del paciente es fundamental para evitar la evolución natural de la EHGNA e impedir no solo la progresión a cirrosis hepática, sino también la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y la disminución del riesgo cardiovascular.

Bajo ese fundamento, es importante que la persona afectada cambie definitivamente sus hábitos nutricionales, reduciendo la cantidad de carbohidratos refinados e incrementando el consumo de fibra. Además, es recomendable también disminuir la ingesta de grasa saturada, fomentando el consumo de grasa monoinsaturada y poliinsaturada, lo cual llevará a una mayor ingesta de omega 3 y omega 6. Dichos efectos benéficos se han observado incluso en niños a los cuales se les administró ácido docosahexaenoico (DHA)⁴².

En efecto, algunas observaciones mencionan que los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (PUFA) pueden ser de mucha ayuda en la prevención de los efectos deletéreos asociados a la lipotoxicidad, al modificar el curso del síndrome metabólico y, en particular, de la EHGNA. En esta última afirmación, se puede observar mejora de la ecotextura hepática, con regresión significativa de su brillantez, la cual es propia del hígado graso⁴³. En este caso, la ingesta de omega 3 debería darse por varios años y en una dosis alta. Se recomienda de 3 a 5 g/día, con lo cual se lograría un beneficio en los marcadores inflamatorios y de actividad de la EHGNA, pero aún no está bien definido su beneficio sobre los hallazgos histológicos⁴⁴.

Sin embargo, se ha demostrado últimamente que la administración de ácido linoleico conjugado en modelos animales y en humanos, puede ser capaz, por el contrario, de producir fenómenos inflamatorios como la liberación del FNT- α y de la IL-6, por lo que podría incrementar la resistencia a la insulina y el depósito de grasa en el hígado⁴⁵.

No hay duda de que es fundamental el cambio en el estilo de vida. Al igual que en los estudios de prevención de la diabetes tipo 2, es sumamente importante el impacto que tiene la modificación del *modus vivendi* de la persona sobre cualquier enfermedad crónica asociada a resistencia a la insulina⁴⁶.

En este contexto, el ejercicio tiene un resultado muy favorable sobre la esteatosis hepática, incluso sobre algunos parámetros histológicos, como en la reducción de la inflamación lobular y de la injuria hepatocelular, pero al parecer no produce cambios significativos sobre la fibrosis⁴⁷. Sin embargo, parece ser que el ejercicio vigoroso, más que el moderado, es aquel que podría tener mejores beneficios para el paciente con EHGNA⁴⁸, aun cuando esta diferencia aún no se encuentra plenamente explicada.

La base biológica que explica por qué el ejercicio es beneficioso en la EHGNA, es su efecto estimulador sobre la AMP quinasa, que es un regulador del metabolismo energético intracelular. La activación de esta en el hígado incrementa la oxidación de los ácidos grasos libres y disminuye la liberación de glucosa. Por ello, uno podría sospechar que el ejercicio intenso puede ser capaz de activar ciertas señales aún no conocidas que controlan el metabolismo y la inflamación⁴⁹.

Algo interesante de notar es que si bien es cierto que, como en el caso de la resistencia a la insulina, el alto consumo de alcohol puede producir hígado graso, su consumo leve tendría un efecto protector sobre el depósito de grasa. En efecto, según Moriya, la menor frecuencia de ingesta de alcohol, de 1-3 veces por semana, se asoció con disminución en la prevalencia de hígado graso. Sin embargo, en este estudio solo se relacionaron los hallazgos ecográficos con la frecuencia del consumo de alcohol, pero no tanto con la cantidad, por lo cual estas observaciones merecen ampliarse⁵⁰.

Dentro del arsenal terapéutico, todos los fármacos que incrementen la sensibilidad a la insulina son potencialmente muy valiosos. En ese contexto, podemos contar con la pioglitazona y la metformina como importantes fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina, tanto a nivel muscular como hepático. Esto es sumamente importante, debido a que gran parte de los pacientes con hígado graso están asociados con resistencia a la insulina en estos dos niveles.

La pioglitazona es una tiazolidindiona que mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye el depósito de grasa intrahepática, así como los niveles de transaminasas. Este efecto ocurre independientemente del cambio en el peso corporal que puede producir esta droga. Recordemos que la pioglitazona generalmente incrementa el peso corporal, pero ello se debe principalmente al depósito de grasa a nivel del tejido celular subcutáneo, mientras que disminuye en el intraabdominal. Estas acciones favorables de la pioglitazona quizás sean un efecto secundario al incremento en los niveles séricos de adiponectina⁵¹. Esta redistribución de la grasa corporal persiste a pesar del uso concomitante de insulina en los pacientes diabéticos tipo 2, en quienes el incremento de peso es mayor⁵².

Por otro lado, a pesar de que la metformina no ha demostrado cambios histológicos significativos en pacientes afectados con NASH, no hay duda de que dicha droga, al mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir el peso del paciente, puede tener efectos potenciales alentadores sobre la EHGNA. La metformina es capaz de disminuir en forma importante los niveles de transaminasas en estos pacientes, pero no se observa un gran beneficio en los parámetros histológicos y de la necroinflamación. No obstante, estos efectos son similares a los observados con otra tiazolidinediona, como la rosiglitazona⁵³. Además, la metformina tiene otros efectos favorables, que son llamados pleiotrópicos, como es el caso de la disminución de la disfunción endotelial. Quizás estos efectos pleiotrópicos se evidencien por la capacidad que tiene la metformina de activar la AMPK⁵⁴, con lo cual se sinergiza con la adiponectina, así como por mejorar el sistema antioxidante⁵⁵. Con

respecto a este último efecto, es más pronunciado en sujetos con intolerancia a la glucosa, en quienes la metformina disminuye en forma importante las moléculas de adhesión celular⁵⁶.

En niños y adolescentes, la administración de vitamina E, que es un poderoso antioxidante, no tuvo efectos alentadores sobre los parámetros bioquímicos e histológicos de la EHGNA, como se demostró en el estudio TONIC⁵⁷. No obstante, el suplemento con alta dosis de vitamina E puede ser capaz de mejorar la acción de la insulina y disminuir sus niveles plasmáticos. Estos efectos pueden ser secundarios a una disminución importante del estrés oxidativo y de la actividad inflamatoria. Además, la vitamina E puede disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno (SRO) que son responsables de obstaculizar las señales de la insulina a nivel de sus receptores en tejidos sensibles a esta⁵⁸.

Cabe destacar que en pacientes obesos afectados de EHGNA que tomaron orlistat junto con vitamina E 800 UI/día, hubo una reducción significativa de los parámetros bioquímicos e inflamatorios, los cuales incluso se observaron en pacientes que tuvieron una discreta reducción de peso⁵⁹.

Por otra parte, el uso de estatinas ha dado buen resultado en pacientes con EHGNA moderada a severa, como ocurrió en el caso de la atorvastatina cuando se combinó con las vitaminas C y E por el lapso de cuatro años⁶⁰. Si bien es cierto que las estatinas pueden potencialmente alterar la función hepática y muscular, estos eventos son infrecuentes. Por el contrario, en pacientes con EHGNA, que eran a la vez dislipidémicos, el uso de estatinas los pudo beneficiar, no notándose incremento de sus niveles de transaminasas⁶¹. Estos efectos benéficos pueden potenciarse cuando se combinan con metformina, principalmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁶².

También se ha visto mejoría de la enfermedad hepática grasa con ezetimibe. En efecto, la inhibición de la proteína de Niemann Pick C1-like (NPC1L1), que es el blanco terapéutico de la ezetimibe, puede ser capaz de mejorar las señales de insulina a nivel hepático y con ello mejorar el cuadro de EHGNA⁶³.

Semejantes hallazgos se han observado con el uso de fibratos, como es el caso del fenofibrato en pacientes con EHGNA e hipertrigliceridemia, en quienes se observa disminución de los niveles de transaminasas, pero sin cambios significativos sobre lo histológico⁶⁴.

Dentro de las misceláneas se encuentran la silimarina, el ácido alfa lipoico y el ácido ursodesoxicólico (UDCA), los cuales pueden tener alguna utilidad, pero en ninguno de ellos se encontró mejoría histológica. Además, estudios en ratones encuentran ciertos beneficios con el té verde, que podría restringir el transporte de NEFA hacia el hígado por su capacidad de disminuir la lipogénesis y la lipólisis en el adipocito⁶⁵.

La silimarina se deriva de una planta llamada *Silybummarianum*, y se la ha usado en diversas enfermedades hepáticas en las cuales el estrés oxidativo estaba frecuentemente incrementado, como el hígado graso alcohólico, no alcohólico o medicamentoso. Se postula que tiene un efecto estabilizador de la membrana; además es antioxidante, antiinflamatorio y antifibrótico⁶⁶. Actualmente se la puede usar como tratamiento coadyuvante con otros fármacos con los cuales se ha demostrado su utilidad.

El ácido alfa lipoico mantiene el estatus antioxidante intracelular, promoviendo la recaptura o la síntesis de antioxidantes, como es el caso del glutatión. Sin embargo, a pesar de ser un poderoso antioxidante, no hay suficientes estudios que sostengan su eficacia en la EHGNA, y su uso podría darse en los casos de enfermedad hepática alcohólica⁶⁷.

El UDCA es un ácido biliar secundario producido por bacterias intestinales usado en el tratamiento no quirúrgico de cálculos biliares y de la cirrosis biliar primaria. Se postula que tiene efectos antiapoptóticos y de disminución del estrés oxidativo a nivel del retículo endoplasmático, mejorando la sensibilidad hepática a la insulina. El tratamiento en pacientes con NASH ha dado resultados contradictorios, pero también podría tener cierta utilidad junto con otros fármacos coadyuvantes en el tratamiento de la EHGNA⁶⁸.

Algunos beneficios potenciales para tener en consideración son los que ocurren con los análogos de las hormonas tiroideas y con las incretinas, en particular con los agonistas de la GLP-1 y con la modificación de la microbiota intestinal, los cuales pueden modular la respuesta inmunológica en esta enfermedad.

En conclusión, el tratamiento más efectivo de la EHGNA será aquel que promueva el cambio en el estilo de vida, fomentando el hábito del ejercicio, disminuyendo el consumo de harinas refinadas y de grasa saturada e incrementando el consumo de fibra, con disminución subsecuente en el peso del paciente. El tratamiento farmacológico, por sí solo, no dará buenos resultados si no se acompaña de estos cambios en el *modus vivendi* de la persona.

Por último, existen muchos fármacos potencialmente útiles para el tratamiento de la EHGNA, lo cual demuestra que no existe aún uno muy eficaz para vencer este problema. Es más, la mayor tasa de éxito se ha logrado con un tratamiento múltiple. En ese contexto, quizás las drogas sensibilizadoras de la insulina tengan cierta ventaja sobre los demás, pero es probable que su uso se vea mejorado cuando se acompañe de otros fármacos con potencial efecto antioxidante y antiinflamatorio.

Referencias bibliográficas

1. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444:14.
2. Okanoue T. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in Japan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 26(1): 153-162.
3. Rehm J. Non-alcoholic fatty liver disease an adolescent with polycystic ovary síndrome. *J Pediatric Adolesc Gynecol*. 2011; 24:55-72 [Abstract].
4. Wai-Sung Wong V. High prevalence of colorectal neoplasm in patient with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gut*. 2011 ; 60: 829-836.
5. Ertle J. Nonalcoholic fatty liver disease progresses to hepatocelular carcinoma in the absence of apparent cirrosis. *Int J Cancer*. 2011; 128: 2436-2443.
6. Hamaguchi M. Non-alcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol*. 2007 March 14; 13(10): 1579-1584.
7. Varman S. Fructose induced lipogenesis from sugar to fat to insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2011; 22(2): 60-65.
8. Abdelmalek M. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2010; 51(6): 1961-1971.
9. Herman M. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. *Nature*. 2012 April 19; 484(7394): 333-338.
10. Caton P. Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis through induction of SIRT1 and GCN5. *Journal of Endocrinol*. 2010; 205: 97-106.
11. Krycer J. The Akt-SREBP nexus: cell signaling meets lipid metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010; 21(5): 268-276.
12. Saltiel A. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001 Dec 13; 414: 799-806.
13. Warlee I. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver deseases: a form step model including the rol of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression the cirrosis. *Semin Liver Disease*. 2004; 24: 99-106.
14. Brent A. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010; 52(2): 774-788.
15. Bastard J. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006; 17(1): 4-12.
16. Mullen K. Adiponectin resistance precedes the accumulation of skeletal muscle lipids and insulin resistance in high-fat-fed rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 296: 243-251.
17. Polyzos S. The rol of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010; 12: 365-383.
18. Thorne A. Increased visceral adipocyte lipolysis a pathogenic role in nonalcoholic fatty liver disease? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: E208-E213.
19. Li Meng. Potential role of *Helicobacter pylori* infection in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 7;19(41): 7024-7031.

20. Hotamisligil G. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha and obesity-induced insulin resistance. *Science*.1996 Feb 2;271(5249): 605-668.
21. Trapani J. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway. *Nature*.2002; 2: 735-747.
22. Adler M. Intrahepatic natural killer T cell populations are increased in human hepatic steatosis. *World J of Gastroenterol*.2011 Apr 7;17(13): 1725-1731.
23. Houstis N. Reactive oxygens species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*.2006 Apr 13; 440: 944-948.
24. Furukawa S. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*.2004 Dec 15; 114(12): 1752-1761.
25. Weisberg S. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*.2003 Dec 15; 112(12): 1796-1808.
26. Hotamisligil G. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*.2010 Mar 19; 140(6): 900-917.
27. Garg A. ER stress-induced inflammation: does it aid or impede disease progression? *Trends Mol Med*.2012 Oct; 18(10): 589-598.
28. Kim J. Endothelial nuclear factor κ in obesity and aging. Is endothelial nuclear factor κ a master regulator of inflammation and insulin resistance. *Circulation*.2012;125: 1081-1083.
29. Hotamisligil G. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*.2010; 140: 900-917.
30. Boden G. Insulin resistance is associated with diminished endoplasmic reticulum stress responses in adipose tissue of healthy and diabetic subjects. *Diabetes*.2014; 63; 2977-2983.
31. Miller M. Systematic review of performance of non-invasive biomarkers in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*.2011; 461-472.
32. Ruffillo G. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J of Hepatol*.2011; 54:160-163.
33. Hou X. Non-alcoholic fatty liver disease's prevalence and impact on alanine aminotransferase associated with metabolic syndrome in the Chinese. *J of Gastroenterol and Hepatol*.2011; 26: 722-730.
34. Carully L. Gender, fatty liver and GGT. *Correspondence. Hepatology*.2006; 44: 1,278.
35. Perera S. Association between elevated liver enzymes and metabolic syndrome among Thai adults. *DiabMetabSyndr*. 2008; 2(3): 171-178.
36. Manousou P. Serum ferritin is a discriminant marker for both fibrosis and inflammation in histologically proven non-alcoholic fatty liver disease patients. *Liver International*. 2011; 730-739.
37. Solís-Herruzo J. Factores genéticos en la enfermedad grasa del hígado no alcohólica. *RevEspEnferm-Dig*.2008; 100(4): 195-201.
38. Cayón A. Expresión génica en pacientes obesos con enfermedad hepática por depósito de grasa. *Rev EspEnf Dig*.2008; 100(4): 212-218.
39. Yilmaz Y. Is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *AlimPharmacolther*.2012; 36: 815-823.

40. Huang Y. Expression and characterization of a PNPLA3 protein isoform (I148M) associated with non-alcoholic fatty liver disease. *The Journal of Biological Chemistry*. 2011; 286(43): 37085-37093.
41. Tian C. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nature Genetics*. 2010; 42: 1,21-23.
42. Alisi A. Supplementation of monounsaturated and polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Lipids*. 2011; 46: 389-390.
43. Pérez-Martínez P. N-3 PUFA and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1801: 362-366.
44. Shapiro H. The therapeutic potential of long-chain omega-3 fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Nutrition*. 2011; 30: 6-19.
45. Poirier H. Nutritional supplementation with trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid induces inflammation of white adipose tissue. *Diabetes*. 2006; 55: 1634-1641.
46. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*. 2002 Feb 7; 346 (6): 393-403.
47. Conjeevaram H. Exercise for NAFLD: does intensity matter? *Am J of Gastroenterol*. 2011; 106: 470-475.
48. Kistler K. Physical activity recommendation, exercise intensity, and histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 460-468.
49. Richter E. AMPK and the biochemistry of exercise: Implications for human health and disease. *Biochem J*. 2009 Mar 1; 418(2), 261-275.
50. Moriya A. Alcohol consumption appears to protect against non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 378-388.
51. Gupta A. Pioglitazone, but not metformin, reduces liver fat in type 2 diabetes mellitus independent of weight changes. *Journal of diabetes its complication*. 2010; 24: 289-296.
52. Shah P. Effects of intensive insulin therapy alone and in combination with pioglitazone on body weight, composition, distribution and liver fat content in patient with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011; 13: 505-510.
53. Akyuz F. The effects of rosiglitazone, metformin and diet with exercise in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2007; 52: 2359-2369.
54. Zou M. Activation of the AMP-activated protein kinase by the anti-diabetic drug metformin in vivo. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004 Oct 15; 279(42):43940-43951.
55. Skrha J. Oxidative stress and endothelium influence by metformin in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63: 1107-1114.
56. Caballero E. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo, controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol and Metab*. 2004; 89(8): 3943-3948.
57. Lavine J. Effect of vitamin E or metformin for treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. The TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 27(305): 16, 1659-1668.
58. Hansen L. Insulin signaling is inhibited by micromolar concentrations of H₂O₂: Evidence for a role of H₂O₂ in tumor necrosis factor α -mediated insulin resistance. *J Biol Chem*. 1999 Aug 27; 274(35): 25078-25084.
59. Harrison S. Orlistat for overweight subjects with non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, perspective trial. 2009; 49(1): 80-86.

60. Foster T. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: the St Francis heart study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol.*2011; 106: 71-77.
61. Gómez-Domínguez E. A pilot study of atorvastatin treatment in dislipidemic, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 1643-1647.
62. Balasubramanian R. Assessment of the efficacy and tolerability of a fixed dose combination of atorvastatin 10 mg + metformin SR 500 mg in diabetic dyslipidemia in adult Indian patients. *J Indian Med Assoc.* 2008; 106: 464-467.
63. Filippatos T. Role of Ezetimibe in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2011 Oct. 27; 3(10): 265-267.
64. Fernández-Miranda C. A pilot trial of fenofibrato for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease.* 2006; 40: 200-205.
65. Park H. Green tea extract attenuates hepatic steatosis by decreasing adipose lipogenesis and enhancing hepatic antioxidant defenses in ob/ob mice. *Journal Nutritional Biochemistry.* 2011; 22: 393-400.
66. Vásquez R. Silimarina, ácido alfa-lipoico y selenio metionina en el tratamiento de hígado graso: Revisión sistemática de la literatura. *Anales Médicos.*2013; 58(1): 37-46.
67. Marshall A. Treatment of alcohol-related liver disease with thioctic acid: a six month randomised double-blind trial. *GUT.*1982; 23: 1088-1093.
68. Xiang Z. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterology.* 2013; 13: 140.

RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD

Dr. Jaime Pajuelo Ramírez

INTRODUCCIÓN

En nuestro país, así como en los demás países considerados en vías de desarrollo, la gran preocupación de los organismos responsables de velar por la salud de la población, estuvo concentrada en los problemas que resultaban de la deficiencia de energía y micronutrientes, como son la desnutrición energética-proteica, el bocio endémico, la anemia nutricional, la hipovitaminosis A y las caries. Con la finalidad de enfrentar estos problemas se dieron políticas relacionadas con los programas de asistencia alimentaria, en suplementación de nutrientes y enriquecimiento de alimentos.

Como resultado de estas políticas y la sumatoria de otras que tenían que ver con mejoras en el saneamiento básico, en la lactancia materna y en el programa de inmunizaciones, el panorama ha mejorado. Así, se tiene que en niños menores de 5 años han disminuido los tipos de desnutrición energética-proteica, en lo que se refiere a la desnutrición crónica. La información proporcionada en 1975 daba cuenta de un 39.7 %¹ y lo reportado el 2011 fue de 15.2 %². En el grupo de 6 a 9 años era de 48 % en 1993³, y en 1999 bajó a 36 %⁴. El bocio endémico ha dejado de serlo y solo han quedado algunos bolsones muy pequeños con el problema. La anemia nutricional ha disminuido, de 42.2 % en 1975⁵ a 33 % en 2011². La hipovitaminosis A también ha decrecido, pero en forma muy pequeña, de 19.2 % en 1997 a 13 % el 2000⁶. Referente a las caries no se tiene información.

Por otro lado, el mundo está siendo sometido a una serie de cambios, conocidos como transicionales, en los campos económico, demográfico, ambiental e incluso nutricional. Esta dinámica se da con cierta diversidad en los países. En algunos ya lleva muchos años, mientras que en otros, como el Perú, se está presentando tímidamente en las grandes zonas urbanas, y en menor medida en las rurales. Estos cambios han traído situaciones positivas y negativas. Entre las primeras se tiene que la mortalidad infantil ha disminuido considerablemente, lo mismo que la tasa de fecundidad. Asimismo, se ha incrementado la expectativa de vida. Entre las negativas se encuentra la aparición de enfermedades emergentes como la obesidad, que, como decía Hipócrates, es el preludio de las otras enfermedades, como la diabetes mellitus tipo 2, las dislipidemias, la hipertensión arterial e, incluso, algunos cánceres.

En cuanto a la transición dada en el campo de la nutrición, esta es conocida como no occidentalizada, que se caracteriza por la coexistencia de problemas que aún no han podido ser resueltos con otros que recién se encuentran emergiendo, como son la desnutrición y la obesidad⁷⁻⁸. Ambos son consecuencia de un desequilibrio entre la energía que ingerimos a través de los alimentos y la pérdida por todos los procesos que son necesarios para vivir, de los cuales el más importante es la actividad física.

Este proceso trae como consecuencia cambios cíclicos importantes en el perfil nutricional de la población⁹, que se ven reflejados en el nuevo escenario nutricional, y hoy los problemas se centran en la desnutrición crónica (talla baja para la edad) y desórdenes por deficiencia de micronutrientes. De estos, la anemia nutricional, el sobrepeso y la obesidad son los de mayor prevalencia y, a diferencia del resto, tienen una tendencia a incrementarse.

La obesidad está considerada como un problema muy grave. La *International Obesity Task Force* (IOTF) estimó que 150 millones de niños de 1 a 10 años sufren sobrepeso u obesidad¹⁰. La OMS informó que en los niños menores de 5 años existen 43 millones con el mismo problema¹¹. En las Américas el 6.9 % de los escolares presentan esta condición¹².

En el Perú la primera información que se tuvo de la presencia de obesidad en niños menores de 5 años fue en 1984¹³. Posteriormente, el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), por intermedio de la Encuesta Demográfica de Salud Familiar (ENDES), reportó un 5.1, 5.5 y 6.5 % para los años 1992, 1996 y 2000, respectivamente¹⁴. De igual forma, el Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN), a través del Monitoreo Nacional de Indicadores Nutricionales (MONIN), informó que la obesidad alcanzó un 5.4 % en 2003¹⁵ y 5.7 % en 2004¹⁶. Recientemente se ha reportado un 5.7 % usando la referencia del *National Center for Health Statistic* (NCSH) y un 6.9 % con la referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁷. Cabe destacar que en todos estos estudios se ha empleado la relación peso/talla con un criterio diagnóstico de \geq a 2 desviaciones estándar para identificar a los niños con obesidad.

En lo que respecta a los niños de 6 a 9 años y los adolescentes, los primeros datos de la presencia del sobrepeso y obesidad, corresponden a la data de 1975¹ y fueron publicados a partir de 1996. En los niños de 6 a 9 años, el sobrepeso alcanzó al 13.9 % y la obesidad 4.4 %¹⁸, y, en los adolescentes, el 6.6 y 1.3 %, respectivamente¹⁹.

Posteriormente, y en relación con los niños de 6 a 9 años, se reporta un 12.9 % para el sobrepeso y un 9.4 % para la obesidad²⁰. Si lo comparamos con el estudio anteriormente mencionado, se puede llegar a la conclusión de que el sobrepeso ha disminuido un punto en términos porcentuales, pero que la obesidad se ha duplicado. El diagnóstico del sobrepeso y la obesidad se ha realizado utilizando el índice de masa corporal (IMC), tomando en cuenta los valores que van entre el 85 p y el 95 p para el sobrepeso, y mayor del 95 p para la obesidad y con la población de referencia de Must *et al.*²¹.

En relación con el grupo adolescente, también existe un estudio reciente que reportó un 9.6 y un 3.8 % de sobrepeso y obesidad para varones y un 12.5 y 2.6 % en mujeres²².

Todo este panorama permite concluir que el sobrepeso y la obesidad siguen la tendencia mundial en cuanto a verse incrementados.

Esto que aparentemente da la impresión de que se circunscribe a un aumento de peso, oculta un grave peligro a su salud futura. En 1980, Khuory en el *Cincinnati Lipid Research Clinics Princeton Study*, fue quizás el primero en llamar la atención de la presencia de factores de riesgo cardiovascular en niños de 6 a 19 años²³. Posteriormente, Smoak en 1987, en el *Bogalusa Heart Study*, comunicó lo mismo, pero en niños obesos²⁴. En el Perú, en adolescentes con sobrepeso y obesidad, se han publicado estudios que muestran la presencia de factores de riesgo cardiovascular, como el síndrome metabólico (SM), en 3 y 22.9 %²⁵, resistencia a la insulina (RI) 12.3 y 16.2 %²⁶, y posteriormente 20.3 y 27.4 %²⁷.

En cuanto a las dislipidemias, la hipercolesterolemia, 11.7 y 21.9 %, y la hipertrigliceridemia, 18.2 y 18.8 %, aparecen como las más prevalentes²⁸. Todos estos estudios fueron realizados en centros educativos estatales y en adolescentes con sobrepeso y obesidad.

Muchas de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares de la obesidad ya están presentes durante la infancia y se encuentran fuertemente relacionadas con la RI, que es una de las anormalidades más comunes de ese problema²⁹. Existen muchas evidencias de que la obesidad en los niños crea una especie de plataforma metabólica para las enfermedades cardiovasculares en la adultez³⁰. En el Perú, el sobrepeso y la obesidad son los únicos problemas nutricionales que vienen incrementándose. Asimismo, ya que tienen relación directa con la resistencia a la insulina, esta también sigue el mismo camino.

RESISTENCIA A LA INSULINA (RI)

La RI es usualmente definida como una respuesta biológica subnormal del cuerpo a los efectos fisiológicos de la insulina, reflejándose como una disminución de la utilización de la glucosa al interior del músculo esquelético, así como una falta de inhibición de la producción de glucosa por el hígado y una reducida capacidad para inhibir la lipólisis en el tejido adiposo. La respuesta metabólica compensatoria de la RI es la hiperinsulinemia, la cual se produce con el propósito de mantener los niveles de glucosa en rangos normales³¹.

Se sabe que está determinada por factores fisiológicos (edad, actividad física), patológicos (obesidad) y genéticos³². Reaven³³ y Ferranini³⁴ establecieron que la obesidad es la causa más común de RI e hiperinsulinemia en humanos, y que contribuyen al desarrollo de alteraciones cardiovasculares, hiperglicemia y dislipidemia, que van a constituir de alguna manera el síndrome metabólico (SM). Asimismo, Haymond³⁵ refiere que la RI es el primer desorden metabólico asociado a la obesidad y que parece ser el primer mediador del SM.

La RI en la obesidad es consecuencia de un largo periodo de balance positivo de energía y nutrientes. Este exceso se manifiesta a través de complejos mecanismos heterogéneos que comprenden un incrementado flujo de ácidos grasos, exceso de nutrientes, microhipoxia en el tejido adiposo, estrés, secreción de citokinas derivadas de la inflamación de los tejidos y predisposición genética³¹.

Cuando existe un balance positivo de energía, las grasas ocupan un lugar importante. Los ácidos grasos son tomados por el músculo y el hígado, y siguen dos caminos: uno es el de la β -oxidación, y otro, el de depósito. Sin embargo, cuando el flujo de estos ácidos excede la capacidad de ambos, se producen productos intermedios como el ácido fosfatídico y las ceramidas, que pueden activar una serie de serina-quinasas que regulan negativamente la acción de la insulina³¹.

Si bien está asociada con la obesidad, se debe tomar en cuenta que no la presentan todos los obesos. Incluso puede ocurrir en condiciones fisiológicas normales como el embarazo y la pubertad. Esto último lo esgrimen quienes opinan que la RI en los adolescentes es un hecho que no existe como patología, dado que durante la pubertad hay una disminución entre un 25 a 50 % de la sensibilidad a la insulina, la cual se recupera cuando el desarrollo de la pubertad se completa³⁶.

La RI, con su consecuente hiperinsulinemia, parece ser el mecanismo unificador para todos los trastornos asociados como el SM (obesidad abdominal, hipertensión arterial, dislipidemia, intolerancia anormal a la glucosa) y las enfermedades relacionadas, incluyendo el síndrome de ovario poliquístico, hígado graso no alcohólico, apnea del sueño y ciertos tipos de cánceres³⁷.

Para analizar la etiología de la resistencia a la insulina, se deben considerar dos aspectos fundamentales: la genética y los factores ambientales. Este último juega un rol preponderante dado que se está viendo un aumento dramático de obesidad y, por ende, de la RI, debido al incremento de alimentos con alto contenido de carbohidratos y grasa, junto con una disminución de la actividad física³⁸.

Los factores ambientales son determinantes en la aparición de la obesidad y posteriormente en el desarrollo de la RI. Este hecho se evidencia en forma notable en individuos que han sufrido de cierto grado de malnutrición y posteriormente son expuestos a una sobrealimentación, como es el caso de poblaciones pobres que migran a países más desarrollados y cambian de hábitos alimenticios³⁹.

También es bastante conocida la relación que existe entre niños que nacen con retardo del crecimiento intrauterino (con bajo peso al nacer para la edad gestacional) y que posteriormente como adolescentes o adultos desarrollan un síndrome de RI con obesidad. Además, un porcentaje importante presentan posteriormente DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular⁴⁰.

La predisposición genética a la obesidad resulta en un aumento de la habilidad del individuo para almacenar exceso de tejido graso y a la vez ahorrar en catabolismo proteico, favoreciendo así la sobrevivencia en tiempos de hambruna. La genética también influye en la distribución de la grasa corporal, sobre todo en la grasa intraabdominal, la composición corporal, el metabolismo basal, la actividad lipoproteica e incluso en la inducción de hábitos alimenticios.

La insulina juega un importante rol en el metabolismo de la glucosa y en la homeostasis de la energía. La utilización y disposición de la glucosa depende de dos factores: la normal liberación de insulina por el páncreas y la sensibilidad de los tejidos, lo que significativamente aumenta la captación de glucosa y suprime la producción hepática de glucosa. La RI ocurre cuando una cantidad definida de insulina produce una respuesta subnormal. Más específicamente, esto se caracteriza por una disminución en la capacidad de la utilización de la glucosa por el músculo y el tejido adiposo, así como por la pobre supresión de la gluconeogénesis hepática⁴¹.

La presencia de RI es una condición que aumenta las probabilidades de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedades del corazón. Cuando se padece de RI, el cuerpo tiene problemas para responder a esta hormona. Con el tiempo, los niveles de glucosa (azúcar) en la sangre suben más de lo normal. Lo interesante es que si se reduce la cantidad de calorías, si se agrega la actividad física a su rutina diaria y si se baja de peso, se puede dar marcha atrás a la RI y reducir los posibles riesgos de padecer diabetes tipo 2 y enfermedades del corazón.

Las consecuencias de tener RI traen aparejada la propuesta de estrategias para identificar a los niños con RI que serían tratados como de alto riesgo para las intervenciones correspondientes⁴². Esta identificación debe hacerse como rutina en todo niño u adolescente que consulte por sobrepeso u obesidad.

Diagnóstico

Existen varios métodos para evaluar la presencia de RI⁴³. Algunos son dependientes de la insulina endógena (test de tolerancia a la glucosa, insulina basal) mientras otros evalúan la respuesta exógena de la insulina (*clamp* euglicémico), siendo este último el considerado como el “patrón de oro”. Lamentablemente, su uso está restringido para el campo clínico y de investigación. Estudios epidemiológicos poblacionales se ven muy limitados para su uso. En ese sentido, se ha propuesto usar el HOMA-I (Homeostasis Model Assessment), pues también ha sido validado para su uso en niños y adolescentes⁴⁴.

Independientemente de las discusiones que puede generar este tema, lo que sí es real es el uso de la ecuación propuesta por Matthews para definir el valor del HOMA-I, en la cual su exactitud y precisión se han determinado por comparación con medidas independientes de RI y de función de las células β , usando *clamp* euglicémico e hiperglicémico y test de tolerancia a la glucosa (endovenoso). El estimado de RI obtenido por el modelo que propuso Matthew se correlacionaba con resultados obtenidos por el uso del *clamp* euglicémico ($R = 0.88$ $p < 0.001$), con la concentración de insulina en ayunas ($R = 0.81$ $p < 0.001$) y el *clamp* hiperglicémico ($R = 0.61$ $p < 0.01$). Su ecuación fue $\text{Insulina (uUI/ml)} * \text{glucosa (mmol/ml)} / 22.5$, y para convertir mmol en mg se divide entre 18⁴⁵.

Si bien esta ecuación se utiliza universalmente, el problema se genera al definir el punto de corte para diagnosticar RI, debido a la falta de estudios longitudinales que permitan recabar evidencias de riesgo predictivo de problemas cardiovasculares. Por otro lado, se sostiene que los estándares aún no han sido bien establecidos. Esto se debe, en parte, al uso de varias técnicas para medir la sensibilidad de la insulina, así como la falta de estudios con un tamaño de población suficiente para establecer distribuciones normales y el diseño de los estudios⁴⁶.

En algunos países se han definido los puntos de corte en función de sus propias poblaciones de referencia debido a la influencia de factores como el desarrollo de la pubertad y diferencias étnicas; en otros se ha tomado la determinación de acuerdo con el objetivo de su estudio. Una muestra clara de lo dicho es la revisión de algunos estudios de la literatura. En Chile se usan estándares nacionales⁴⁷, y en algunos estudios el punto de corte es > 75 p, que en niños con Tanner I y II corresponden a un índice HOMA de 2.1, y en adolescentes con Tanner III y IV a 3.3⁴⁸. En Corea la RI fue definida con los valores correspondientes a ≥ 95 p, obtenida de una muestra de niños cuyos pesos se encontraban dentro de la normalidad, lo mismo que sus niveles de glicemia⁴⁹. Estados Unidos emplea el ≥ 90 p de personas con un estado nutricional dentro del rango de normalidad⁵⁰. En China el valor correspondiente al 95 p es de 3, pero se usan valores diferenciados en función de si son prepúberes, 2.6, o púberes, 3.2⁴². España utiliza más de 2 desviaciones estándar a partir de sus valores referenciales⁵¹. En Alemania se usa un HOMA-I ≥ 4 ⁵².

En vista de que existe una variedad para determinar e identificar a niños y adolescentes con RI, la comparación entre estudios debe hacerse con mucha cautela tratando de no llegar a conclusiones que puede llevar a errores.

Por esta razón, en los estudios realizados en el Perú, se ha elegido como punto de corte para identificar RI un HOMA-I de 3.16 propuesto por Keskin, quien, en un estudio que llevó a cabo en adolescentes obesos, demostró que este era el mejor valor. En dichos adolescentes encontró, mediante la prueba ROC, una sensibilidad del 76 % y una especificidad del 66 %. Además, llegó a la conclusión de que el HOMA-I es el mejor método para estudios epidemiológicos y es más confiable que la prueba insulina/glucosa en ayunas, e incluso que el índice QUICKI⁵³. El hecho de tener un mismo punto de corte permite comparar, hacer estudios de seguimiento y ver tendencias en función del tiempo.

Epidemiología

En adultos la RI ha sido ampliamente reconocida como una característica en el desarrollo de la diabetes mellitus 2 y, por ende, se la ha asociado con SM, hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedades del corazón y obesidad³³. En los niños se la relaciona significativamente con la obesidad y los riesgos cardiometabólicos⁴³.

A continuación se presentarán algunos resultados de estudios realizados en niños y adolescentes que presentan mayoritariamente sobrepeso y obesidad. Estos estudios son de algunos países de Asia, Europa y América.

En Asia se tienen estudios en Corea, en donde se reportó un 9.8 % de RI (varones = 10.9 %, mujeres = 8.6 %). En el desagregado por estado nutricional, hubo un 4.7 % de normales, 25.6 % con sobrepeso, y un 47.1 % de obesos (HOMA-I \geq 95 p). El valor de HOMA-I correspondiente al 95 p, fue determinado en una población con un IMC y una prueba de tolerancia a la glucosa normal⁴⁹. En China, la prevalencia de RI alcanzó al 44.3 % en niños y adolescentes obesos (HOMA-I $>$ 3)⁴².

Un estudio llevado a cabo en Turquía, con niños de 7 a 18 años obesos (IMC $>$ 95 p) que asistían al Departamento de Endocrinología Pediátrica, reportó una prevalencia del 40.2 % de niños con RI (HOMA-I $>$ = 3.16), encontrándose más presente en los pospúberes (56.5 %) que en los púberes (29 %)⁵⁴. En el Líbano la RI fue identificada en el 70 % de los obesos⁵⁵.

En Indonesia (HOMA-I \geq 3.8) fue de 38 %. Las mujeres fueron las más afectadas, con un 57.2 %, frente a los hombres, quienes presentaron un 42.8 %⁵⁶.

En Europa, en dos estudios realizados en España, la RI fue de 35.8 % en niños y adolescentes obesos (HOMA-I \geq 4)⁵⁷; y en otro de 29 % de obesos con RI (HOMA mayor de 2)⁵¹. En República Checa, en niños obesos, se reportó 53 % de RI (HOMA-I $>$ 3.16)⁵⁸; y en Polonia (HOMA-I \geq 2.5) fue de 70.6 % en mujeres con sobrepeso y obesidad⁵⁹.

El común denominador de estos estudios es que todos han utilizado el HOMA-I en niños y adolescentes; asimismo, que la gran mayoría ha estado orientada al grupo de obesos y que las prevalencias reportadas son preocupantes. Lo que llama la atención es la gran diversidad de valores de HOMA-I que utilizan para diagnosticar la RI, razón por la cual es muy delicado hacer comparaciones que permitan generar conclusiones.

En América existen algunos estudios que nos dan un pequeño panorama situacional. Así, se tiene que en adolescentes americanos que participaron en el *National Health and Nutrition Examination Survey* 1999-2002, la prevalencia de RI fue de 52.1 % en los obesos, encontrándose un HOMA-I más alto en mujeres que en varones. En función del estado nutricional, los normales tuvieron un HOMA-I de 2.3, frente a los obesos, quienes presentaron 4.93³⁹. Otro estudio muestra la relación que existe entre el estado nutricional y la RI, con estos resultados: normal: 0.3 %; sobrepeso: 5.9 %; y obesidad: 35.1 %, con un HOMA-I $>$ 3.99⁶⁰. De la misma manera, Lee *et al.* encontraron que el 9, 20 y 60 % de niños normales, con sobrepeso y obesidad presentaron RI (HOMA-I $>$ 3.99)⁶¹.

En niños mexicanos se ha reportado el 90 % de RI en obesos (HOMA-I $>$ 3.1)⁶². La relación estrecha entre la obesidad y la RI también se ha demostrado utilizando como criterio diagnóstico valores que se encuentran

por encima del tercer tercil de la misma población estudiada⁶³. Otro estudio mostró una prevalencia de RI de 20.3 % en mujeres y varones entre 7 a 18 años, alcanzando un 29.7 % en los obesos (HOMA \geq 3.5)⁶⁴. Costa Rica reporta una prevalencia del 55.1 % (HOMA-I \geq 2.4)⁶⁵.

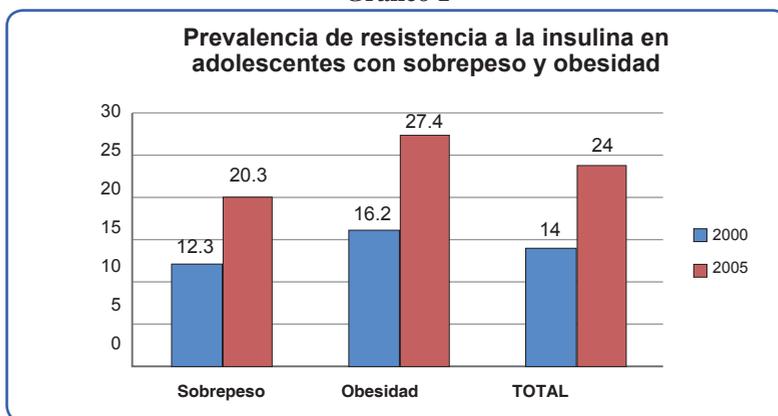
Un estudio en niños obesos de un centro pediátrico de Cochabamba-Bolivia menciona que un 39.4 % tuvieron RI (HOMA-I > 3.5), siendo los de sexo masculino los más afectados (50 %) en relación con el femenino (29 %)⁶⁶. Esta diferencia a favor del sexo masculino también se ha observado en el estudio mencionado (74.1 vs. 67.1 %).

Estudios en Chile dan una prevalencia de 72 % (HOMA > 3.8)⁶⁷. Mardones reporta un 25 % de escolares con RI. Cuando se desagrega por estado nutricional, la RI está presente en un 5.4 % entre los de bajo peso, en 13 % entre los normales, en 37.1 % entre los que tienen sobrepeso, y en 61.6 % entre los que muestran obesidad⁴⁷. En el mismo país, con HOMA-I > 75 p se tiene 32 % en obesos⁶⁸. En Paraguay se observa 12 % de RI en obesos⁶⁹.

Los pocos estudios realizados en el Perú reflejan la presencia de la RI en el grupo de adolescentes que presentan sobrepeso y obesidad, de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC) y la clasificación de Must *et al.*²¹, quienes señalan que el sobrepeso se ubica entre el 85 y 95 p, y la obesidad por encima de este percentil.

Los dos primeros estudios a los que hacemos referencia^{26, 27} son completamente comparables, puesto que la población estudiada fue del sexo femenino, con una edad promedio de 14 años. Además, el diagnóstico se hizo con el HOMA-I y con un mismo nivel de corte (\geq 3.1). Estas razones nos respaldan para decir que la prevalencia de la RI se ha incrementado en función del tiempo, y que este aumento se objetiva más en el grupo con obesidad. Cabe destacar que la gran mayoría de adolescentes con sobrepeso y obesidad no tienen RI (ver gráfico 1). Un hecho similar se da en la India, en donde los que más presentan RI son los obesos en relación con los que tienen sobrepeso⁷⁰. En EE. UU. el 50 % de obesos presenta RI⁷¹.

Gráfico 1



En la tabla 1 se puede observar no solo la prevalencia de RI, sino también las de otros factores de riesgo. Para este caso, el estudio comprendió una población tanto masculina como femenina que acudió al hospital a consultar por obesidad, y el criterio de inclusión fue que tuviesen un IMC > 95 p. El diagnóstico se hizo de la misma manera que los anteriormente mencionados. El 70.7 % de la población estudiada presentaba RI, prevalencia que es más alta que las que muestran los otros factores de riesgo. En cuanto a la RI existe mayor presencia en los obesos, en el sexo masculino y en los mayores de 10 años⁷².

El estudio de Morán y colaboradores llega a la conclusión de que el sexo masculino presenta mayores prevalencias de RI que el femenino, postulando que los estrógenos, vía múltiples mecanismos, reducen los riesgos cardiovasculares provenientes de la RI⁷³. La mayor presencia de RI en el grupo postpúber también se observa en el estudio de Tresaco y colaboradores⁵⁵ y en el de Mardones y colaboradores⁴⁷.

Tabla 1
Prevalencias de factores de riesgo de acuerdo con estado nutricional, género y edad

VARIABLES	n	RI	SM	CT	C-HDL	C-LDL	TG
Estado nutricional							
Sobrepeso	13	46.2	-	53.8	23.1	27.3	23.1
Obesidad	45	77.8	22.2	64.4	33.3	19.5	40
Género							
Masculino	27	74.1	22.2	63	37	36	40.7
Femenino	31	67.7	12.9	61.3	25.8	7.4	32.3
Grupo etáreo							
Edad < 10 años	17	52.9	23.5	76.5	29.4	28.6	47.1
Edad >=10 años	41	78	14.6	56.1	31.7	18.4	31.7
TOTALES	58	70.7	17.2	62.1	31	21.2	36.2

Con la misma data del estudio anterior se ha construido la tabla 2, la cual nos permite observar las diferencias de los promedios de los otros factores de riesgo, de acuerdo con la presencia o no de RI. En ese sentido, a excepción de la glucosa y el HDL-c, los promedios son mayores en el grupo de obesos con RI, pero los únicos que tienen significación estadística son el colesterol total ($p < 0.05$) y la insulina ($p < 0.001$). Las lógicas diferencias del HOMA-I, entre ambos grupos se debe fundamentalmente a las variaciones de la insulina y no a la glucosa⁷².

Tabla 2
Resistencia a la insulina

	SI	NO	P
Glucosa (mg/dl)	87.7 (9.1)	87 (6.8)	0.8
Colesterol total (mg/dl)	180.8 (27.8)	162.9 (26.1)	0.03
C-HDL (mg/dl)	42.2 (3.1)	43.1 (10.5)	0.8
C-LDL (mg/dl)	98.6 (39.4)	82.7 (30.1)	0.1
Triglicéridos (mg/dl)	168.5 (97.3)	122.2 (83.4)	0.09
Insulina (uUI/ml)	27.3 (11.4)	9.3 (2.6)	0.001

La tabla 3 es de contingencia, en la cual se cruzan las variables de RI y de SM⁷². Se puede observar que la prevalencia de RI (70.7 %) es mucho mayor que la del SM (17.2 %). Un hecho similar reporta Mardones (61.6 vs. 28.5 %) ⁴⁷. Un 27.6 % no presentan ni RI ni SM, lo que quiere decir que existen niños que pese a ser obesos no tienen ninguna alteración metabólica y se los podría categorizar en lo que se denomina “obesos metabólicamente normales”.

Tabla 3

		Resistencia a la insulina		Total
		Sí	No	
Síndrome metabólico	Sí	15,5	1,7	17,2
	No	55,2	27,6	82,8
Total		70,7	29,3	100

En otro estudio hospitalario reportaron 64 % de RI, 72 % en obesos y 30 % en sobrepeso⁷⁴. Las prevalencias de RI en los estudios hospitalarios son mucho mayores que en los realizados en la comunidad, pese a que sus IMC son más o menos similares. Eso podría explicarse a que culturalmente la mayoría de la población acude a un hospital no como medida preventiva, sino cuando ya presenta un problema adicional a su obesidad, por cuanto la percepción que se tiene es relacionar la obesidad con lo afectivo o lo estético.

En escolares de centros educativos de una zona urbana de Lima, se observó que la RI estaba más asociada con la obesidad, por cuanto el tercer tercio de valores de HOMA-I presenta mayores prevalencias de obesidad⁷⁵.

Los estudios en el Perú tienen como ventaja el haber sido realizado en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad, pero lo más rescatable es que se utilizó el mismo instrumento y el mismo nivel de corte (HOMA-I \geq 3.16). Las prevalencias son preocupantes y destacan las reportadas en los trabajos que se hicieron con personas que acudieron a los hospitales. La RI guarda una estrecha relación con el IMC: a mayor IMC mayor prevalencia.

Medidas preventivas

Es de conocimiento general que una de las principales causas de la RI es, sin lugar a dudas, la obesidad. En ese sentido, las estrategias que se deben generar para enfrentar la RI deben partir del reconocimiento de que todo esfuerzo que se haga será en vano si no se ataca la obesidad.

En la década de los 80, la mayoría de países desarrollados tomó conciencia de la presencia de la obesidad y sus consecuencias no solo en la salud de su población, sino también en el costo que representaba. Esta preocupación fue canalizada a la Organización Mundial de la Salud (OMS), quien reunió a una serie de expertos para analizar el problema. Como resultado de ese estudio, la OMS dio a conocer un informe que responde a un principal interrogatorio que se hicieron los países desarrollados en relación con el aumento de las enfermedades no transmisibles como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, las dislipidemias, la hipertensión arterial y cierto tipo de cánceres⁷⁶.

En el informe se llega a la conclusión de que los procesos de transición que se vienen dando en el mundo, en forma más rápida en unos países que en otros, ha producido cambios en el plano demográfico, epidemiológico y nutricional. Estos cambios se han visto reflejados en situaciones positivas y negativas. Entre las primeras se destaca la disminución de la mortalidad infantil, lo mismo que la tasa global de fecundidad y el incremento de la expectativa de vida. Entre las segundas, la aparición de enfermedades emergentes, también conocidas como no transmisibles.

Estas últimas las han relacionado con cambios en los estilos de vida, los cuales se reflejan en modificaciones en los patrones alimentarios y en la actividad física. En ese sentido y en relación con los patrones alimentarios, la OMS identifica en forma muy precisa cuatro aspectos fundamentales, que son la disminución bastante marcada en el consumo de la fibra dietaria, el incremento de la ingesta de grasa con predominio de

la saturada e incremento de la sal y el azúcar⁷⁶. Por otro lado, Prentice, en un estudio clásico realizado en el Reino Unido, demostró que el incremento en la prevalencia de obesidad era causada más por la inactividad física que por la ingesta calórica⁷⁷.

En China acaban de reconocer que los cambios en su perfil epidemiológico, específicamente en el incremento de la obesidad, se debe a una disminución marcada en la actividad física y un incremento del consumo de la sal y la grasa. Refiriéndose a esta última, se menciona que el aporte que da a la energía total ha pasado de un 22 % en 1991 a un 32 % en 2011⁷⁸.

En el Reino Unido, la población caminaba 255 millas/persona/año en 1975, mientras que en 2003 solo llegaba a las 192 millas/persona/año. En cuanto al uso de la bicicleta, decreció de 51 a 34 millas en el mismo periodo⁷⁹.

En China, en el período de 1991 a 2011, se presentó una marcada disminución de la actividad física, principalmente dentro de las actividades ocupacionales y domésticas, y en menor medida en los viajes⁸⁰. En el grupo de adolescentes, la actividad física ha disminuido en el grupo etario de 12 años de 5.9 a 4.9 horas/semana, y en el de 15 años, de 5.3 a 3.5 horas/semana. Asimismo, el tiempo que pasan en la computadora pasó de 11.4 a 15.2 y de 10.4 a 14.6 horas/semana para los mismos grupos de edad⁸¹.

Estos cambios en los estilos de vida han generado la aparición de la obesidad, que es, como decía Hipócrates, el preludio de la diabetes mellitus tipo 2, las dislipidemias, la hipertensión arterial y cierto tipo de cánceres. La RI vendría a ser como el puente que une a la obesidad con las enfermedades mencionadas. Por ende, las estrategias fundamentales para abordar estos problemas parten del ataque frontal a la obesidad, que vendría a ser lo que genera todo lo demás.

En consecuencia, el primer enfoque debe ser eminentemente preventivo, enfocado en mantener un peso adecuado, en promover una alimentación saludable y fomentar la actividad física; en otras palabras, en mejorar los estilos de vida. Esta mejora se da con intervenciones que tratan de combinar la alimentación saludable, el ejercicio y las modificaciones conductuales. Diversas revisiones han mostrado que estas intervenciones han sido eficaces en la disminución de peso tanto en el corto como en el largo plazo⁸².

Desde hace mucho tiempo se conoce que una sobrecarga alimentaria en roedores resulta en un balance positivo de energía e induce a la aparición de RI en el músculo esquelético y el hígado⁸³, mientras que una restricción energética, tanto en humanos como en roedores, favorece la sensibilidad a la insulina tanto en el músculo como en el hígado⁸⁴. Estudios en humanos refieren que las mejoras de la sensibilidad a la insulina que se dan cuando se pierde peso, ocurren durante las primeras semanas de la restricción⁸⁵. También se ha reportado que el excesivo consumo calórico en niños incrementa la RI⁸⁶.

La pérdida de peso se asocia con una disminución en la concentración de insulina y un incremento en la sensibilidad a la insulina en adolescentes⁸⁷. Steinberg demostró que la RI fue significativamente relacionada con anomalías en el perfil lipídico, variando fundamentalmente con el grado de adiposidad⁸⁸.

La pérdida de peso mejora la RI y el perfil cardiovascular, siempre y cuando esa disminución sea 0.5 del puntaje Z. Esto ha sido demostrado en un estudio realizado en Alemania con adolescentes obesos. La intervención giró alrededor de ejercicios, educación en nutrición y terapias conductuales⁸¹.

Los obesos han demostrado la mejoría de su sensibilidad a la insulina con reducciones de su peso en relación con adolescentes con peso normal. Los estudios han cuantificado que para que se dé esta respuesta es necesario que esa disminución de peso se realice en valores que corresponden a \geq de 0.5 del puntaje Z para su IMC, pues pérdidas menores no han causado una mejora significativa. Estos cambios en la sensibilidad se han atribuido a los cambios en la insulina y los ácidos grasos libres, y no en la glucosa⁷³.

En artículos comprendidos entre los años 1975 a 2010, se reportó que las intervenciones dietéticas traen aparejadas pérdida de peso y mejoras en el perfil metabólico, específicamente en los triglicéridos. Si a esta intervención se le agrega el ejercicio, la mejora es más significativa, fundamentalmente en lo que respecta a los niveles de LDL-c, glucosa e insulina basales⁸⁹.

En lo que concierne a los patrones dietarios, existen muchas evidencias de que mejorando la calidad de la ingesta de grasa, aumentando el consumo de fibra dietética y disminuyendo la sal y el azúcar, disminuye considerablemente la posibilidad de tener problemas en relación con las enfermedades crónicas no transmisibles y sus consecuencias.

En México se llevó a cabo un estudio entre adolescentes con la finalidad de ver la relación que existía entre la presencia de RI y diferentes patrones dietarios (occidentalizada, prudente y alta en proteínas/grasas), y se llegó a la conclusión de que las dietas occidentalizadas estaban más relacionadas con la RI que las otras⁶⁴.

Como resultado del segundo y tercer *Korean National Health and Nutrition Examination Survey*, se sugiere que el consumo de granos, vegetales y pescado está asociado con bajos riesgos cardiovasculares⁹⁰. Por otro lado, se ha demostrado que un incremento en la ingesta de alimentos ricos en fibra protege frente a los problemas cardiovasculares^{91, 92}. De la misma manera, un incremento en la ingesta de ácidos grasos omega-3 y una disminución en los ácidos grasos saturados disminuyen los riesgos cardiovasculares⁹³.

En España se ha reportado que un incremento semanal en la pérdida energética, fuera de las actividades propias del colegio, parece esencial para prevenir el riesgo de la obesidad. Se señala también que un incremento en la actividad física mejora todos los indicadores antropométricos⁹⁴.

Cummings *et al.*, en una intervención que incluye una disminución en el consumo de bebidas azucaradas, llegó a la conclusión de que entre los adolescentes obesos hay una significativa relación entre la RI, estimada por HOMA-I, y los cambios en el puntaje Z de IMC. Señaló que los obesos con RI incrementada pueden limitar la ganancia de peso y estabilizar su puntaje Z con estas modificaciones dietéticas. Además, demostró una consistente y significativa relación entre la magnitud del consumo de estas bebidas con el IMC en los niños (5 a 18 años)⁹⁵. Una bebida gaseosa de 500 cc aporta 200 kcal, lo que significaría para algunos el 10 % del requerimiento energético. Lamentablemente esta energía, en conjunto con la que aporta el azúcar, son calorías vacías, no contribuyen con ningún otro macronutriente. Lo peor es que su contribución en la ingesta de micronutrientes (vitaminas y minerales) es nula.

Otro elemento importante para tomar en cuenta es la sal, cuyo consumo es considerado universal y que adquiere una importancia relevante por cuanto es la que más sodio aporta al organismo. El único estudio a nivel nacional en el Perú mostró que el consumo promedio alcanza los 10 gramos, lo que significa un aporte de 4000 mg de sodio⁹⁶. Con base en los estudios de la OMS, que identifican los inconvenientes del excesivo consumo de sal para la salud de la población en general, recomendaron una ingesta de 6 gramos⁷⁶ y recientemente 5 gramos⁹⁷. La disminución del consumo de alrededor de 5 gramos ha demostrado disminuir la presión arterial tanto en hipertensos (5.3 mmHG) como en normotensos (2.1 mmHG)⁹⁸.

La relación entre la ingesta de sodio y la presión arterial ha sido bien documentada con base en una serie de estudios que demuestran una relación directamente proporcional⁹⁹. Los resultados del *Trial of Hypertension Prevention* (TOHP) son consistentes con los beneficios que aporta a la salud un ingreso reducido de sodio (entre 1500 a 2300 mg). Este estudio está avalado por el uso de la excreción urinaria de sodio¹⁰⁰. No sucede lo mismo con la relación que pueda tener con las enfermedades cardiovasculares, aunque en esto las opiniones no son unánimes. Uno de los cuestionamientos que se hacen a una serie de estudios que buscan o no una asociación, es el recojo de la información de la ingesta de sodio en los alimentos¹⁰¹. Las guías dietéticas de los estadounidenses recomiendan que se debe reducir la ingesta de sodio a menos de 2300 mg, y a menos de 1500 mg en personas mayores de 51 años y en aquellos que, independientemente de la edad, son afroamericanos, hipertensos, diabéticos o enfermos renales¹⁰².

Estas recomendaciones están dirigidas al aporte de sodio de los alimentos. La antigua Escuela Argentina de Nutrición denominaba “hiposódica” a una ingesta por debajo de 2500 mg, ya que en 1922 Allen y Sherrill demostraron que esta dieta hiposódica era efectiva en reducir la tensión arterial elevada¹⁰³.

Otro aspecto importante es la actividad física. Se sugiere que un ejercicio en forma regular sin restricción calórica o pérdida de peso está asociado a una disminución de la RI y, en consecuencia, mejora en la sensibilidad en adolescentes con sobrepeso y obesidad¹⁰⁴. Schmitz examinó la asociación de la actividad física y la sensibilidad a la insulina (determinada con el *clamp* euglicémico) en niños de 10 a 16 años, y observó una relación significativa entre la actividad física y la sensibilidad a la insulina aun después de tomar en cuenta el IMC, el porcentaje de grasa y la circunferencia de la cintura¹⁰⁵.

Si bien no se conoce exactamente el mecanismo por el cual la actividad física mejora la sensibilidad a la insulina, se han dado algunas hipótesis, como que favorece el transporte de glucosa al interior de las células musculares e incrementa la producción de glucógeno muscular para reponer el que se usa durante el ejercicio¹⁰⁶. El ejercicio también produce lo mismo a través del incremento de la masa libre de grasa, lo que aumenta el volumen del tejido muscular y favorece en su interior el transporte de glucosa¹⁰⁷.

Un reciente metaanálisis concluye que pequeños a moderados efectos del ejercicio traen mejoras en los niveles de insulina y en la RI en niños y adolescentes, y que esta mejora pueden equivaler a 11.4 U/ml y 2.0 en la insulina en ayunas y en el HOMA-I¹⁰⁸.

Según la OMS la actividad física regular reduce el riesgo de muerte prematura, de muerte por enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular, que representan un tercio de la mortalidad. Además reduce en un 50 % el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 o cáncer de colon. Asimismo, contribuye a prevenir la hipertensión arterial, que afecta a un quinto de la población adulta del mundo, ayuda a controlar el peso, disminuyendo el riesgo de obesidad en un 50 %. Con base en estos enunciados, la misma organización ha dado recomendaciones para los grupos de 5 a 17, 18 a 64 años y adultos mayores¹⁰⁹. Anteriormente otras organizaciones, entre ellas la OMS (2002), el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 1996), la *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (1997) y el *American Heart Association* (2002) también dieron sus recomendaciones, las cuales tenían como común denominador que se realicen caminatas o cualquier ejercicio durante treinta minutos en forma regular.

En conclusión, estamos en presencia de una alteración metabólica como consecuencia del sobrepeso y la obesidad. La RI afecta más a los obesos que acuden a una consulta hospitalaria que a aquellos que no lo hacen, y el cuadro más dramático es su aparición en edad temprana, por las consecuencias que presenta.

Es de esperar que con el tiempo existan más niños y adolescentes con este problema, dado que el sobrepeso y la obesidad, de acuerdo con estudios nacionales, está en franco incremento, lo que refleja de alguna manera la tendencia mundial al respecto.

La estrategia más adecuada de combatir la RI es tomar medidas preventivas dirigidas a mantener un peso adecuado, tener una alimentación saludable y promover la actividad física. Todo esto se puede conseguir ingiriendo alimentos en cantidades adecuadas y con productos saludables, los cuales deben contener fibra dietaria (verduras, frutas, cereales, leguminosas, alimentos integrales). Asimismo, se debe disminuir la sal, el azúcar (bebidas azucaradas) y la grasa saturada, remplazándola con grasas insaturadas (aceituna, palta, pescado y aceites vegetales). Por último, es necesario promover las caminatas u otro ejercicio treinta minutos por día y en forma regular.

El doctor Pierre Lefévre comentaba acerca del impacto social y económico del exceso de peso (en sus dos vertientes: el sobrepeso y la obesidad): El TITANIC de la salud del mundo ya ha zarpado. El iceberg está ahí, esperándolo.

El paradigma moderno de estilo de vida insano, que consiste en una dieta con alto contenido en azúcares, sal, alimentos procesados de alto contenido en grasas, y comportamientos sedentarios, condicionados por la televisión, los ordenadores y el automóvil, se ha popularizado en todo el planeta. El consiguiente aumento del sobrepeso y la obesidad en todo el mundo es una prueba visible de los cambios fundamentales que han afectado a nuestra sociedad, pero las dimensiones totales de la amenaza no son igualmente apreciables a simple vista¹¹⁰.

Referencias bibliográficas

1. Instituto de Nutrición. Evaluación nutricional del poblador peruano (ENPPE). Lima; 1975.
2. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES 2012). Lima; 2012.
3. Ministerio de Educación del Perú (Minedu). Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). I Censo Nacional de Talla en Escolares. Lima: Minedu; 1993.
4. Ministerio de Educación del Perú (Minedu). Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). II Censo Nacional de Talla en Escolares. Lima; Minedu; 1999.
5. Pajuelo J, Amemiya I. Anemia nutricional en la población infantil del Perú. *Revista Médica Peruana*. 1992; 347: 51-55.
6. Ministerio de Salud-Instituto Nacional de Salud-Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN). Informe nacional de deficiencia de Vitamina A en niños menores de 5 años y en mujeres en edad fértil, 1997-2001.
7. Pajuelo J, Villanueva M, Chávez J. La desnutrición crónica, el sobrepeso y la obesidad en niños de áreas rurales del Perú. *An Fac Med*. 2000; 61(3): 201-6.
8. Pajuelo J, Vergara G, De la Cruz G. Coexistencia de problemas nutricionales en niños de 6 a 9 años de edad, de centros educativos estatales de Matucana, Santa Eulalia y Lima. *An Fac Med*. 2001; 62(4): 312-316.
9. Popkin B. The nutrition in Low-income Countries: An Emerging Crisis. *Nutr Rev*. 1994; 52: 285-298.
10. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Res*. 2004; 5(S1): 4-104.
11. World Health Organization (WHO). Population-based prevention strategies for childhood obesity: report of a WHO forum and technical meeting. Geneva: WHO; 2010.
12. Whang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006; 1(1): 11-25.
13. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Estadística (INEI). Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNSA 1984). Lima; 1986.
14. Tazza R, Bullon L. ¿Obesidad o desnutrición? Problema actual de los niños peruanos menores de 5 años. *An Fac Med*. 2006; 67(3): 214-23.
15. Instituto Nacional de Salud (INS), Centro de Alimentación y Nutrición (CENAN). Monitoreo Nacional de Indicadores Nutricionales (MONIN). Lima; 2003.
16. Instituto Nacional de Salud (INS). Centro de Alimentación y Nutrición (CENAN). Monitoreo Nacional de Indicadores Nutricionales (MONIN). Lima; 2004.
17. Pajuelo J, Miranda M, Campos M, Sánchez J. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños menores de 5 años en el Perú 2007-2010. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2011; 28(2): 222-7.
18. Pajuelo J, Amemiya I. El uso del índice de Quetelet en el diagnóstico nutricional en niños. *An Fac Med*. 1996; 56(4): 103-108.
19. Pajuelo J. La obesidad en el Perú. Cuadernos de Nueva Perspectiva. Alimentación y Nutrición. 1997; 1.
20. Pajuelo J, Sánchez J, Álvarez D, Tarqui C, Agüero R. Sobrepeso, obesidad y desnutrición crónica en niños de 6 a 9 años en Perú, 2009-2010. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2013; 30(4): 583-9.
21. Must A, Dallal G, Dietz W. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²)-a correction. *Am J Clin Nutr*. 1991; 54(5): 73.

22. Álvarez D, Sánchez J, Gómez G, Tarqui C. Sobrepeso y obesidad: prevalencia y determinantes sociales del exceso de peso en la población peruana (2009-2010). *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2012; 29(3): 303-13.
23. Khuory P, Morrison I. A, Kelly K, Horvitz R, Glueck C. Clustering and interrelationships of coronary heart disease risk factors in schoolchildren ages 6-9. *Am J Epidemiol*. 1980; 112: 524-38.
24. Smoak C, Burke G, Webber L, Harsha D, Srinivasan S, Berenson G. Relation of obesity to clustering of cardiovascular disease risk factor in children and young adults. *Am J Epidemiol*. 1987; 125: 364-72.
25. Pajuelo J, Bernui I, Peña A, Zevillano L. Prevalencia de síndrome metabólico en adolescentes con sobrepeso y obesidad. *An Fac med*. 2007; 68(2): 143-7.
26. Pajuelo J, Pando R, Leyva M, Hernández K, Infantes R. Resistencia a la insulina en adolescentes con sobrepeso y obesidad. *An Fac med*. 2006; 67(1): 23-9.
27. Pajuelo J, Bernui I, Rocca J, Torres L, Soto I. Marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular en una población adolescente femenina con sobrepeso y obesidad. *An Fac med*. 2009; 70(1): 7-10.
28. Pajuelo J. Los lípidos en adolescentes con sobrepeso y obesidad. X Congreso Nacional de Alimentación y Nutrición. Sociedad Peruana de Nutrición. Lima; 2011.
29. Lee J, Okumura M, Davis M, Herman W, Gurney J. Prevalence and determinants of insulin resistance among US adolescents. A population-based study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2427-32.
30. Grundy S. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 2696-8.
31. Schenk S, Saberi M, Olefsky M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*. 2008; 118(9): 2992-3002.
32. Colaginnon S, Miller B. The "carnivore connection" evolutionary aspects of insulin resistance. *Eu J Clin Nutr*. 2002; 56(S1): S30-S35.
33. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
34. Ferranini E, Haffner S, Mitchell B, Stern M. Hiperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991; 3: 416-22.
35. Haymond M. Measuring insulin resistance worth doing: but how? *Pediatric Diabetes*. 2003; 4: 115-118.
36. Goran M, Gowwer B. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001; 50: 2444-2450.
37. Reaven G. Why Syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. *Cell Metab*. 2005; 1: 9-14.
38. Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M, Nousia-Arvanitakis S. Insulin resistance and hiperinsulinemia in prepubertal obese children. *J Pediatr Endocr Metab*. 2003; 16: 555-560.
39. Maes H, Neale M, Eaves L. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet*. 1997; 27: 325-351.
40. Rosenbloom A. Fetal nutrition and insulin sensitivity: the genetic and environmental aspects of "thrifty". *J Pediatr*. 2002; 141: 459-462.
41. Nelson R, Bremer A. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2010; 8(1): 1-14.
42. Yin J, Li M, Wang Y, Cheng H, Zhao X, Mi J. Insulin resistance determined by homeostasis model assessment (HOMA) and associations with metabolic syndrome among Chinese children and teenagers. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2013; 5:71-78.

43. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2526-2539.
44. Conwell L, Trost S, Brown W, Batch J. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescent: a validation study. *Diabetes Care.* 2004; 27: 314-319.
45. Matthew D, Hosner J, Rudenski S, Naylor A, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia.* 1985; 28: 412-419.
46. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sianiko A, Druet C, Marcovecchio L, Chiarelli F. Of ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-SLEP-JSPE and the Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(12): 5189-5198.
47. Mardones F, Arnaiz P, Barja S, Giadach C, Villarroel L, Domínguez A, Castillo O, Farias M. Estado nutricional, síndrome metabólico y resistencia a la insulina en niños de Santiago, Chile. *Nutr Hosp.* 2013; 28(6): 1999-2005.
48. Burrow B, Leiva L, Burgueño M. Sensibilidad a la insulina determinada a través de HOMA-I y Quicki en niños de 6 a 15 años: asociación con factores biológicos. *Rev Med Chilena.* 2006; 134: 1417-1420.
49. Yi K, Hwang J, Kim E, Lee S, Kim D, Lim J. Prevalence of insulin resistance and cardiometabolic risk in Korean children and adolescents: a population study. *Diabetes, Research and Clinical Practice.* 2014; 103: 106-113.
50. Urbina E, Gao Z, Khoury R, Martin J, Dolan M. Insulin resistance and arterial stiffnee in healthy adolescents and young adults. *Diabetologia.* 2012; 55(3): 625-631.
51. Bahillo-Curioso M, Hermoso-López J, Martínez-Sopena M. Prevalence of insulin resistance and impaired glucose tolerance in a sample of obese Spanish children and adolescents. *Endocrinol.* 2012; 41(2): 289-295.
52. Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 419-422.
53. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek E, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity chek index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics.* 2005; 115(4): 500-503.
54. Atabek M, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of syndrome metabolic in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes research and clinical practice.* 2006; 72: 315-321.
55. Nasreddini L, Ouaijan K, Mansour M, Adra N, Sinno D, Hwalla N. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese prepubertal children in Lebanon: a primary health concern. *Ann Nutr Metab.* 2010; 57: 135-142.
56. Pospitadawi A, Sekartini R, Puluagan A. Prevalence of insulin resistance in obese adolescents. *I Jour of Pediatric Endocrinology.* 2013; (S1): 102-108.
57. Tresaco B, Bueno G, Moreno L, Garagorria M, Bueno M. Insulin resistance and impaired glucosa tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem.* 2003; 59: 217-223.
58. Pastucha D, Filipcikova R, Horakova D, Azeem K, Malincikova J, Kocvrlich M. Evaluation of insulin resistance and metabolic syndrome in a group of obese Czech children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2014.
59. Kocelak P, Chudek J, Olszabecki M. Prevalence of metabolic syndrome in overweight and obesity woman according to the different diagnostic criteria. *Minerva Endocrinology.* 2012; 37(9): 249-254.
60. Turchiano M, Sweat V, Fierman A, Convit A. Obesity, metabolic syndrome and insulin resistance in urban high school students of minority race/ethnicity. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012; 166(1): 1030-1036.

61. Lee J, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin and inflammatory biomarkers. *J Pediatr*. 2008; 152(2): 177-184.
62. Perichart-Perera O, Balas-Nakash M, Schiffman-Slechnick E, Barbato-Dosal A, Vadillo-Ortega F. Obesity increases metabolic syndrome risk factor in school-aged children from an urban school in Mexico City. *J Am Diet Assoc*. 2007; 107: 81-91.
63. Dhuper S, Cohen H, Daniel J, Gumidyala P, Agarwalla V, St Victor R, Dhuper S. Utility of the modified ATP III defined metabolic syndrome and severe obesity as predictors of insulin resistance in overweight children and adolescents: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology*. 2007; 6: 14-19.
64. Romero A, Denova E, River B et al. Association between dietary patterns and Insulin resistance in Mexican children and adolescents. *Ann Nutr Metab*. 2012; 61:142-150.
65. Holst-Schumacher I, Núñez-Rivas H, Morgan-Rogers R et. al. Components of the metabolic syndrome among a sample of overweight and obese in Costa Rica schoolchildren. *Food Nutr Bull*. 2009; 30(2): 161-170.
66. Cáceres M, Terán C, Rodríguez S, Medina M. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. *BMC Pediatric*. 2008; 8: 31-36.
67. Barja S, Arteaga A, Acosta A, Hosgson I. Resistencia a la insulina y otras exposiciones del síndrome metabólico en niños obesos. *Rev Med Chile*. 2003; 131: 259-268.
68. Burrow B, Leiva L, Weisstaur G et al. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: asociación con sensibilidad a la insulina y su magnitud y distribución de la obesidad. *Rev Med Chilena*. 2007; 135: 174-181.
69. Vera V, Ramírez L. Resistencia a la insulina en niños y adolescentes con obesidad en Asunción-Paraguay. *Rev Salud Pública Paraguay*. 2013; 3(1): 23-29.
70. Srivisava G, Prem G, Priya G et al. Comparison between serum insulin levels and its resistance with biochemical, clinical and anthropometric parameters in South Indian children and adolescents. *Ind J Clin Bioch*. 2011; 26(1): 22-27.
71. Lee J. Insulin resistance in children and adolescents. *Rev Endoc Metab Disords*. 2006; 7: 141-147.
72. Pajuelo J, Arbañal H, Sánchez Gonzales J, Gamarra D, Torres L, Pando R, Agüero R. Riesgo cardiovascular en población infantil con sobrepeso y obesidad. *An Fac Med*. 2013; 74(3): 181-6.
73. Moran A, Jacobs D, Steinberger J, Steffen L, Pankow J, Hong Ch, Sinaiko A. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females. *Circulation*. 2008; 117: 2361-68.
74. Burgos S. Evaluación de la resistencia a la insulina en niños con sobrepeso y obesidad en el Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, 2007-2008 [Internet]. Lima: Residentes de Endocrinología Perú. Presentación en PowerPoint, 2009 julio 12 [Consulta: 15/02/2015]. Disponible en <http://es.slideshare.net/residentesendocrino/resistencia-a-insulina-en-nios-con-obesidad>.
75. Rojas M, Nuñez O, Del Águila C, Briceño M, Valenzuela N. Resistencia a insulina en adolescentes obesos. *An Fac Med*. 2010; 71(1): 13-17.
76. Organización Mundial de la Salud (OMS). Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Serie de Informes Técnicos 797. Ginebra; 1990.
77. Prentice A, Jebb S. Obesity in Britain: gluttony or sloth. *BMJ*. 1995; 311: 437-439.
78. Adair E., Gordon-Larsen P, Du F, Zhang B, Popkin M. The emergence of cardiometabolic disease risk in Chinese children and adults: consequences of changes in diet, physical activity and obesity. *Obes Rev*. 2014; 15 (Suppl 1): 49-59.

79. Office of National Statistic. London; 2005.
80. Ng S, Howard A, Wang H, Su C, Zhang B. The physical activity transition among adults in China: 1991-2011. *Obes Review*. 2014; 15 (Suppl 1): 27-36.
81. Nelson M. *Pediatric*. 2006; 118(6): 1627-34.
82. Kelly K, Kierschembaum D. Immersion treatment of childhood and adolescent obesity: the first review of a promising intervention. *Obes Rev*. 2011; 12(1): 37-49.
83. Wang D et al. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes*. 2001; 50: 2786-2791.
84. Kelley D et al. Relative effects of calorie restriction and weight loss in noinsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77: 1287-1293.
85. Assali A et al. Insulin resistance in obesity body-weight or energy balance? *J Endocrinol*. 2001; 171: 293-298.
86. Cañete R, Gil-Campos M, Aguilera C. Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. *Eu J Nutr*. 2007; 46(4): 181-187.
87. Rocchini A, Katch V, Schork A et al. Insulin and blood pressure during weight loss in obese adolescents. *Hypertension*. 1987; 10: 267.
88. Steinberger J, Daniels S. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children: an American Heart Association Scientific Statement From the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation*. 2003; 107: 1448-1453.
89. Ho M, Garnett S, Bauer L, Burrow T, Stewart L, Neve M, Collins C. Impact of dietary and exercise interventions on weight change and metabolic outcomes in obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JAMA Pediatr*. 2013; 167(8): 759-768.
90. Kim J, Jo I. Grains, vegetables and fish dietary patterns is inversely associated with the risk of metabolic syndrome in South Korean adults. *J Amer Diet Association*. 2011; 111(8): 1141-1149.
91. Carlson J, Eisenmann J, Gregory N, Ortiz K, Young P. Dietary fiber and nutrients density are inversely association with metabolic syndrome in adolescents. *J Amer Diet Association*. 2011; 111(11): 1688-1695.
92. Ventura E, Davis J, Alexander K, Shaibi G et al. Dietary intake and the metabolic syndrome in overweight Latin children. *J Amer Diet Association*. 2008; 108(8): 1355-1359.
93. Lefevre M, Kris-Etherton P, Zhao G, Tracy R. Dietary fatty acids, homeostasis and cardiovascular disease risk. *J Amer Diet Association*. 2004; 104(3): 410-419.
94. Córdova A, Villa G, Sureda et al. Energy consumption, body composition and physical activity levels in 11-to-13 years old Spanish children. *Ann Nutr Metab*. 2013; 63: 223-228.
95. Cummings D, Henes S, Kolas K, Olson J, Collier D. Insulin resistance status. Predicting weight response in overweight children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162(8): 764-768.
96. Ministerio de Agricultura. Encuesta Nacional de Consumo de Alimentos (ENCA 1972).
97. Organización Mundial de la Salud (OMS). Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Serie de Informes Técnicos 916. Ginebra; 2003.
98. He F, Li J, Mc Gregor G. Effect longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta analysis of randomized trials. *BMJ* 2013; 146: f1325
99. Appe L, Frohlich E, Hall J, Pearson T, Saco R et al. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: a call to action from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123: 1138-1143.

100. Cook N, Appel L, Whelton P. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation*. 2014; 129: 981-989.
101. Cobb L, Anderson C, Elliot P, Hu F, Liu K, Neaton J, Whelton P, Woodward M, Appel L. Methodological issues in cohort studies that relate sodium intake to cardiovascular disease outcome: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129: 1173-1186.
102. US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for American*, 2010. 7th ed. Washington DC: US Government Printing Office; December 2010.
103. Brusco O, Albisini G. *Dietoterapia con fundamentos fisiopatológicos*. 2ª edición. Buenos Aires: López Libreros Editores; 1975.
104. Kim Y, Park H. Does regular exercise without weighty loss reduce insulin resistance in children and adolescents? *International Journal of Endocrinology*. 2013.
105. Schmitz K, Jacobs D, Hong C et al. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *International Journal of Obesity*. 2002; 26(10): 1310-16.
106. Perseghin G, Price T, Petersen K, Roden M, Cline G, Gerow K, Rothman D, Shulman G. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *New Engl J Med*. 1996; 335: 1357-1362.
107. Shulman G, Landenson P, Wolfe M, Ridgway E, Wolfe R. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *New Engl J Med*. 1990; 322: 223-228.
108. Fedewa M, Gist N, Evans E, Dishman R. Exercise and insulin resistance in youth: a Meta-Analysis. *Pediatric*. 2014; 133: e163-e174.
109. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud*. 2010.
110. Lefévre P. Hora de trazar una ruta segura. *Diabetes Voice*. 2006; 51(2): 13-17.

SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA ALTURA

Dr. Óscar Castillo Sayán

La descripción de la resistencia a la insulina (RI) se remonta al año 1936, cuando Himsworth¹ observó la respuesta a la insulina en pacientes diabéticos y, de acuerdo con ello, los clasificó en dos grupos: uno sensible a la insulina, y otro insensible a esta (o con RI).

Los pacientes con sobrepeso u obesidad suelen presentar hiperinsulinismo y resistencia a la insulina; asimismo, muestran signos clínicos como acantosis nigricans localizada en las regiones cervical, axilar o inguinal. Este hallazgo nos permite sospechar la presencia de resistencia a la insulina.

A pesar de generarse niveles elevados de insulina, no se observan los efectos biológicos característicos en los órganos blanco, como el músculo, el tejido adiposo y el hígado. En la actualidad, se ha observado incluso deficiencia de dichos efectos en el sistema nervioso central². Definitivamente, el efecto biológico de la insulina más estudiado ha sido su acción sobre el metabolismo de la glucosa.

En los estudios iniciales en pacientes con obesidad, se observó incremento en las concentraciones de insulina (hiperinsulinismo) y disminución de los receptores celulares de esta hormona, tanto en cantidad como en su afinidad. Cuando estos pacientes se sometían a terapia con dieta, ejercicios y fármacos y se lograba la reducción ponderal, los niveles de insulina disminuían y se normalizaba la cantidad de receptores, los cuales recuperaban su afinidad por la insulina.

En los pacientes diabéticos tipo 1, la RI no es un factor determinante, como sí lo es en los pacientes con diabetes tipo 2. En los primeros el factor primordial es la deficiencia severa de insulina.

La RI se presenta en etapas iniciales de las alteraciones del metabolismo de la glucosa, desde el estadio de prediabetes, o sea, en la etapa de glicemia alterada en ayunas y de intolerancia a la glucosa. La hiperglicemia postprandial se presenta como manifestación inicial asociada al hiperinsulinismo. Lamentablemente, desde estas etapas previas al diagnóstico de diabetes mellitus, ya se evidencian daños en los grandes vasos sanguíneos, la denominada macroangiopatía.

Cuando se presenta deficiencia progresiva de insulina, por el daño en la célula beta pancreática asociada a la RI ya existente, se produce hiperglicemia en ayunas manifiesta, con lo que se diagnostica la diabetes mellitus de tipo 2, la cual puede presentarse con sintomatología clínica o sin ella.

A continuación desarrollaré el tema revisando la literatura nacional e internacional. En primer lugar, la relacionada con estudios realizados en nativos de altura (expuestos a hipoxia crónica); luego con diabetes mellitus y altura; después, con sensibilidad a la insulina en hipoxia aguda, y finalmente con sensibilidad a la insulina en hipoxia simulada en cámara hipobárica.

GLICEMIA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN HIPOXIA CRÓNICA

Desde 1936, se ha reportado que los sujetos normales nativos de altura presentan una glicemia basal menor que los sujetos normales nativos de nivel del mar³⁻⁵. Este hallazgo ha sido corroborado por otros investigadores⁶⁻¹¹. En 1970, Garmendia¹¹ realizó determinaciones de insulina utilizando el método radioinmunológico (RIA), en las cuales no encontró diferencias significativas en las concentraciones basales ni durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral entre ambos grupos.

Estudios realizados utilizando la prueba de tolerancia oral a la glucosa en sujetos de altura han encontrado, además de una glicemia menor que en los sujetos de nivel del mar, una mayor utilización periférica de la glucosa. Con la finalidad de evitar el factor intestinal presente en la administración de la glucosa por vía oral,

se realizó la tolerancia a la glucosa por vía intravenosa, con lo cual se observó también un descenso más rápido de la glicemia en los sujetos de altura, lo que fue interpretado como una mayor utilización periférica de la glucosa.

Picón Reátegui⁹ estudió la respuesta a la prueba de tolerancia a la insulina, para lo cual utilizó 0.1 unidades de insulina libre de glucagón por kg. de peso, y encontró una mayor utilización de la glucosa en los sujetos nativos de altura.

En 2007¹², reportamos el monitoreo continuo de la glucosa utilizando el *Glucosensor Unitec Ulm* (fabricado en la Universidad de Ulm de Alemania, bajo la dirección del profesor Ernst Pfeiffer) durante 12 horas de seguimiento. Se estudiaron dos grupos: uno de altura (Huancayo, 3200 m.s.n.m.) y otro de nivel del mar (Lima, 150 m.s.n.m.). El promedio de glicemia en el primero fue de 52.4 mg/dl, mientras que en el segundo, de 73 mg/dl. Los niveles de glicemia durante todo el monitoreo siempre fueron menores en la altura (ver gráfico 1). No se hallaron diferencias significativas en los niveles de insulinemia entre ambos grupos.

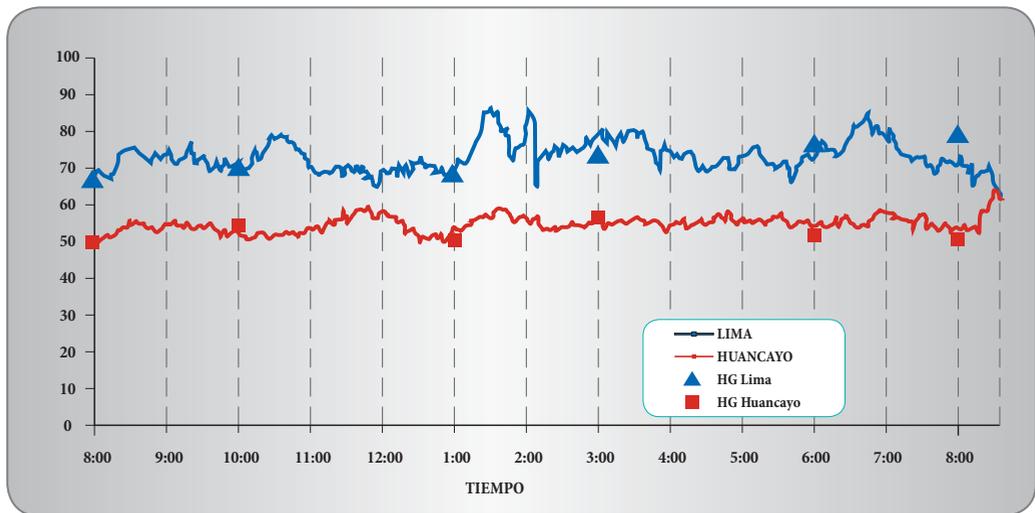


Gráfico 1. Monitoreo de la glucosa durante doce horas a nivel del mar (Lima, 150 m.s.n.m.) versus en altura (Huancayo, 3200 m.s.n.m.).

El hecho de encontrar una menor glicemia en los sujetos de altura y no diferencias en los de insulina sugiere la existencia de una mayor sensibilidad a la insulina en la altura.

Todos estos estudios mencionados se han realizado en sujetos nativos de altura o residentes en ella, vale decir, en individuos sometidos a hipoxia hipobárica crónica. Pero es importante recordar que existen otros factores que podrían influir en estos efectos metabólicos, tales como el frío y los rayos ultravioleta, así como los factores étnicos y genéticos.

Hay reportes controversiales en relación con los cambios metabólicos antes mencionados en otros lugares de alturas similares a las nuestras, los cuales ya se han revisado¹³.

Se conoce que la hipoxia y la actividad física (contracción muscular) incrementan la sensibilidad a la insulina. Hay reportes de estudios *in vitro* que han demostrado que cuando se ha sometido el tejido muscular a condiciones de hipoxia, se ha logrado una mayor producción de transportadores de glucosa (GLUT 4), como también la traslocación de ellos^{14,15}. Se postula que este efecto producido por la hipoxia sería realizado a través de un mecanismo mediado por la presencia de calcio y no por la insulina (Zierath)¹⁶.

En 2011, Gamboa¹⁷ realizó estudios *in vitro* en tejido muscular de ratones sometido a hipoxia crónica, con los cuales demostró el incremento de la captación de glucosa por el tejido muscular sin producción incrementada de los transportadores de glucosa (GLUT 4).

En 1998, utilizamos el método del clampeo de la glucosa descrito por De Fronzo¹⁸ en la modalidad de clampeo hiperglicémico a 40 mg/dl. Estudiamos dos grupos de sujetos: el primero, a nivel del mar en Lima (150 m.s.n.m.) n= 30, y el segundo, en la altura del Cusco (3395 m.s.n.m.) n= 18. Encontramos que los niveles basales de glicemia fueron menores en los sujetos de altura, en quienes la utilización de glucosa fue mayor. Además, el índice de sensibilidad insulínica fue de 5.23 mg/kg/min en los sujetos de altura, y de 3.93 mg/kg/min en los de nivel del mar. Con ello se puede apreciar una menor resistencia a la insulina en la altura¹⁹.

Villena²⁰ realizó un estudio en varones residentes en Cerro de Pasco (4200 m.s.n.m.) y usó la prueba de tolerancia a la glucosa por vía intravenosa utilizando el modelo mínimo simplificado de Bergman²¹. Obtuvo un índice de sensibilidad a la insulina (Si) mayor en los sujetos de altura en comparación con los de nivel del mar ($11.51 \pm 5.5 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}(\text{mU/L})$ vs $6.9 \pm 3.5 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}(\text{mU/L})$ respectivamente).

Torres²², en 2002, utilizando el clampeo glicémico hiperinsulinémico en 19 sujetos sanos de nivel de altura de Huancayo (3200 m.s.n.m.) y 10 de nivel del mar en Lima (150 m.s.n.m.), cuyas edades oscilaron entre 20 y 30 años, reportó una menor glicemia basal y una mayor utilización de la glucosa en los sujetos de altura.

En 2010²³, realizamos el clampeo hiperglicémico a 125 mg/dl en seis sujetos de altura en Huancayo (3200 m.s.n.m.) y once en Lima (150 m.s.n.m.). El mayor consumo de glucosa se produjo a los 20, 30, 40 y 50 minutos, y el índice de sensibilidad insulínica fue de 15.3 mg/kg/min en la altura y de 10.8 mg/kg/min en Lima. En ese estudio observamos la respuesta rápida de insulina, la cual fue menor en los sujetos de altura a los 10, 15 y 20 minutos luego de la administración de glucosa. Con ello se puede concluir que la mayor utilización de glucosa se consiguió con menores niveles de insulina, lo cual podría interpretarse como una mayor sensibilidad a la insulina en los sujetos de altura (ver gráficos 2 y 3).

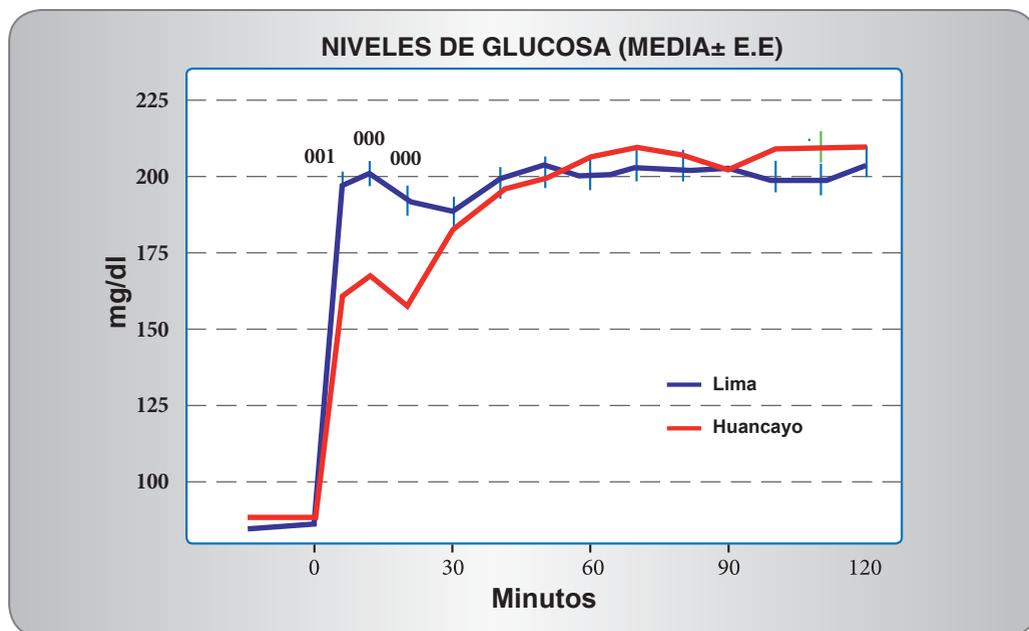


Gráfico 2. Variaciones de la glucosa durante el clampeo hiperglicémico a 125 mg/dl, a nivel del mar (Lima, 150 m.s.n.m.) y en la altura (Huancayo, 3200 m.s.n.m.)

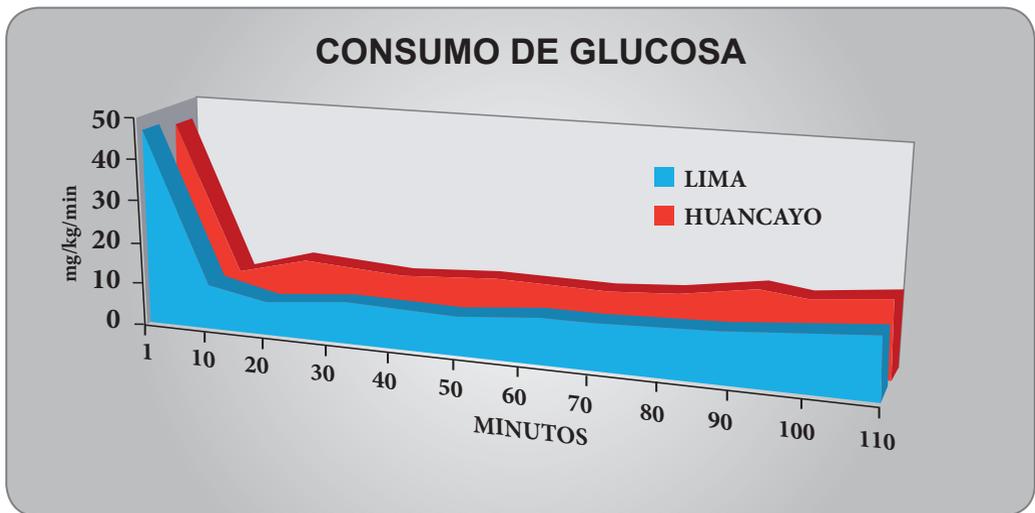


Gráfico 3. Mayor consumo de glucosa durante el clampeo hiperglicémico a 125mg/dl en el grupo de altura (Huancayo, 3200 m.s.n.m.).

Altura y diabetes

Diversos estudios nacionales han reportado una menor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en los pobladores de altura. Asimismo, han mostrado que la prevalencia es cada vez menor a medida que la altura es mayor. En 1966, Rutte²⁴, en su tesis de bachiller, mostró una prevalencia de 0.49 % de diabetes mellitus tipo 2 en Lima (150 m.s.n.m.), de 0.056 en Tarma (3100 m.s.n.m.), de 0.067 % en Huancayo (3300 m.s.n.m.), y de 0.019 % en Cerro de Pasco (4200 m.s.n.m.). Por su parte, Solís²⁵, en 1979, señaló 0.9 % para Lima, 0.21 % para Huancayo (3300 m.s.n.m.), 0.09 % para Puno (3800 m.s.n.m.) y 0.05 % para Cerro de Pasco (4200 m.s.n.m.). Asimismo, Seclén²⁶, en 1999, reportó en Lima 7.6 %, y en Huaraz (3052 m.s.n.m.) 1.3 %.

Otros datos de 1998 acerca de la diabetes mellitus en Bolivia proporcionados por Duarte, nos muestran la siguiente prevalencia: en Santa Cruz (437 m.s.n.m.), 10.7 % ; en Cochabamba (2553 m.s.n.m.) 9.4 %; en La Paz (3649 m.s.n.m.), 5.7 %, y en El Alto (4500 m.s.n.m.), 2.7 %²⁷.

La menor glicemia encontrada en los sujetos de altura y la mayor utilización de la glucosa parecerían tener una relación con esta menor prevalencia. La fisiopatología no está esclarecida hasta la actualidad. Un factor que se piensa podría intervenir sería la hipoxia hipobárica, característica ambiental a la cual están sometidos los residentes de altura.

SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN HIPOXIA AGUDA

Puchulú²⁸, en 1994, realizó un estudio de exposición aguda a la altura natural. Ocho sujetos sanos normales residentes en alturas menores de 1000 m.s.n.m.—cuatro varones y cuatro mujeres— fueron llevados a 3750 m.s.n.m., en la provincia de Salta, Argentina, en donde se los sometió a la prueba de tolerancia oral a la glucosa (100 g) y la prueba de tolerancia a la insulina, con 0.1 UI/Kg de insulina regular por vía intravenosa, durante las primeras 48 horas de la llegada a la altura. Las determinaciones basales de glicemia y postsobrecarga de glucosa fueron menores en la altura. Los valores de insulina no mostraron diferencias significativas y la caída de la glicemia, luego de la aplicación intravenosa de insulina, fue más pronunciada en la altura,

con lo cual se concluyó que esta indujo a una acción insulínica más eficiente y, por lo tanto, un descenso más marcado. Debido a ello, se sugiere la disminución de la dosis de insulina cuando los pacientes diabéticos se desplacen a la altura para evitar el posible riesgo de hipoglicemia.

Larsen²⁹, en 1997, estudió a ocho sujetos normales, de 27 ± 1 años, durante siete días en la montaña Monte Rosa, Italia (4559 m.s.n.m.). Utilizó el clampeo euglicémico hiperinsulinémico en condiciones basales, a los dos y siete días de permanencia en la altura. Observó un incremento de la glicemia y de la insulinemia luego de dos días de permanencia, así como una disminución de la acción insulínica en el segundo día, lo cual interpretó como un fenómeno de resistencia insulínica periférica transitoria, debido a que en el día siete se normalizaron los niveles de glicemia e insulinemia.

En 2010, Mackenzie³⁰ realizó un estudio con ocho pacientes diabéticos de tipo 2. Fueron sometidos a periodos de sesenta minutos en diferentes estados: normoxia en reposo, hipoxia en reposo, normoxia en ejercicio e hipoxia en ejercicio. Posteriormente, se les realizó una prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa, para evaluar la sensibilidad a la insulina y la función de la célula beta. Se demostró que la hipoxia estuvo asociada con una mejoría de la tolerancia a la glucosa, lo cual se atribuyó a una mejoría de la sensibilidad a la insulina, y que el ejercicio mostró un efecto aditivo a la sensibilidad a la insulina. Además, la respuesta aguda de insulina ante la glucosa fue reducida durante la hipoxia *versus* el estado de normoxia ($p = 0.014$), algo muy similar a lo hallado por nosotros en residentes habituales de altura²³.

Wen-ChihLee³¹ evaluó en 2003 un total de 28 sujetos sanos, de 18 a 43 años, a quienes separó en dos grupos, uno sedentario ($n = 9$) 36 ± 6.5 años, y otro no sedentario: montañistas profesionales ($n = 19$) 35 ± 5.9 años. Se realizaron pruebas de tolerancia oral a la glucosa a nivel del mar y luego de tres días de permanencia en la altura. El grupo sedentario, luego de tres días de exposición a una altura de 2400 m.s.n.m., presentó menores niveles de glicemia a los 50 y 80 minutos luego de la toma de glucosa. El grupo no sedentario presentó menores niveles de glicemia que el grupo sedentario en el estudio a nivel del mar. Este mismo grupo presentó niveles de glicemia menores luego de los tres días de exposición a la altura (3200 y 4000 m.s.n.m.).

SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN HIPOXIA SIMULADA INTERMITENTE EN CÁMARA HIPOBÁRICA

Se conoce que la prevalencia de diabetes mellitus, enfermedad coronaria e hipertensión arterial son menos prevalentes en los sujetos de altura.

Desde 1990, Marticorena realizó estudios del efecto de la hipoxia natural y posteriormente la hipoxia intermitente simulada en cámara hipobárica en pacientes coronarios, quienes habían sido sometidos a terapia quirúrgica habitual y no se les podía ofrecer otra opción terapéutica. En ellos utilizaba como terapia alternativa la hipoxia simulada.

Este programa de rehabilitación consistía en doce sesiones semanales en cámara hipobárica, y desde las primeras semanas se observó una elevación significativa de la concentración del óxido nítrico. Este factor vasodilatador se mantuvo elevado en relación con el valor basal hasta tres meses luego de haber concluido las doce sesiones en la cámara.

Analizando estos hallazgos obtenidos en el área cardiológica con esta metodología de hipoxia simulada, y conociendo que la hipoxia estimula la generación y traslocación de los transportadores de glucosa como el GLUT 4, en 2002³² desarrollamos un proyecto piloto cuyo objetivo fue determinar si la hipoxia aguda en cámara hipobárica podría producir cambios en la glicemia y en la sensibilidad a la insulina en sujetos sanos, obesos y diabéticos tipo 2.

Se estudiaron a trece varones residentes a nivel del mar: cuatro obesos, cuatro pacientes diabéticos tipo 2, y cinco normales (control). Fueron sometidos a dos pruebas de tolerancia a la insulina³³ (0.1 UI/Kg insulina cristalina). La primera se realizó a nivel del mar, y la segunda a una altura simulada de 3200 m.s.n.m., en la cámara hipobárica del hospital Las Palmas de la Fuerza Aérea del Perú. Seguimos este protocolo: en las dos primeras horas, ascenso hasta la altura programada (3200 m.s.n.m.), en donde se permaneció por una hora y se realizó la segunda prueba de tolerancia a la insulina. Finalmente, el descenso en una hora.

Se obtuvo una menor glicemia basal en la altura simulada en cámara en los sujetos normales y obesos (72 vs. 46.9 mg/dl y 75 vs. 59.5 mg/dl, respectivamente). En relación con el índice de sensibilidad insulínica (ISI) se incrementó significativamente solo en el grupo de obesos, de 0.28 a 0.41. Es importante recordar que en este estudio piloto solamente realizamos una sesión en cámara, a diferencia del programa del doctor Marticorena, en el cual hubo doce sesiones.

En 2010, Kelly³⁴ estudió a ocho jóvenes sanos (cinco varones y tres mujeres de 26 ± 2 años), a quienes se sometió a la prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 gramos. La primera a nivel del mar (362 m.s.n.m.) y la segunda en cámara hipobárica (4300 m.s.n.m.). Los valores de glicemia durante la prueba fueron significativamente menores a los 30 y 60 minutos en la cámara hipobárica, y la utilización de glucosa fue mayor a nivel de la altura simulada. Por otra parte, no hubo diferencias en los niveles de insulina ni de péptido C, y la sensibilidad a la insulina, evaluada por el método HOMA-IR, no mostró diferencias entre ambos niveles de altura. Cabe destacar que los niveles de lactato y de epinefrina se incrementaron y los de leptina disminuyeron en la altura. Dichos hallazgos fueron muy similares al reportado por nuestro grupo al medir los niveles de leptina en sujetos residentes habituales de altura, en el cual se mostró una relación inversa con los niveles de altura³⁵.

Con estos resultados del piloto, en 2011³⁶ diseñamos otro protocolo, el cual consideraba cuatro sesiones en cámara hipobárica. Estudiamos a 25 sujetos: sanos (8), obesos (5) y diabéticos tipo 2¹².

Se programó una sesión semanal por cuatro semanas, en la cual utilizamos la cámara hipobárica del Instituto Nacional de Biología Andina, de la Facultad de Medicina, de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (ver figura 1).

Según el protocolo, obtuvimos una evaluación clínica y muestras de sangre venosa para determinaciones de glicemia, insulina, hemoglobina, colesterol total, HDLc, LDLc, triglicéridos, HbA1c, antes del ingreso a la cámara y luego al final de la cuarta sesión.

Se calculó la sensibilidad a la insulina utilizando el método HOMA-IR y QUICKI, y la secreción de insulina con el HOMA%B.

Al evaluarse el HOMA-IR y QUICKI los resultados mostraron incremento de la sensibilidad a la insulina en los sujetos sanos:

HOMA-IR:	3.17 ± 0.49	a	1.64 ± 0.28	p. 007
QUICKI:	0.55 ± 0.25	a	0.66 ± 0.28	p. 008

En el grupo de obesos, la sensibilidad a la insulina mejoró con la prueba QUICKI:

QUICKI:	0.49 ± 0.38	a	0.59 ± 0.15	p. 008
---------	-----------------	---	-----------------	--------

La secreción de insulina disminuyó significativamente en el grupo de sanos:

HOMA%B:	140.92 ± 22.30	a	77.80 ± 14.64	p. 008
---------	--------------------	---	-------------------	--------

En conclusión, en la hipoxia simulada intermitente en cámara hipobárica a 3200 m.s.n.m. durante cuatro semanas se asoció a una mejoría de la sensibilidad a la insulina en sujetos normales y obesos. Asimismo, produjo una disminución de la secreción de insulina en los controles sanos. En el grupo de obesos y diabéticos tipo 2, se apreció la tendencia a disminuir la secreción de insulina, sin llegar a ser significativa.



Figura 1. Cámara hipobárica ubicada en el Instituto Nacional de Biología Andina, propiedad de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

Los estudios iniciales realizados por nuestro grupo confirmaron el hallazgo de una menor glicemia y una mayor utilización de la glucosa en sujetos nativos residentes en una altura mayor de 3000 m.s.n.m. En estos estudios se empleó la metodología del clampeo de la glucosa.

En nuestro último estudio de clampeo hiperglicémico nos llamó la atención el hecho de no encontrar diferencias en la glicemia basal entre ambos grupos, del nivel del mar y de altura. Lo que sí persistió fue la mayor utilización de la glucosa en los sujetos de altura.

Es importante notar que la población evaluada por nosotros ha sido casi totalmente urbana de las ciudades estudiadas (Cusco, Huancayo). Esto en referencia a que en la actualidad los hábitos alimenticios en ellas han cambiado y son semejantes a los de la costa. Asimismo, la limitada actividad física hace posible que estos dos factores condicionen la progresión hacia el sobrepeso y la obesidad. Lamentablemente, estos factores que están íntimamente relacionados con el desarrollo de la diabetes mellitus, podrían en el futuro cambiar la prevalencia de diabetes en las poblaciones de altura.

En relación con el uso de la hipoxia intermitente en cámara hipobárica para mejorar la sensibilidad a la insulina o disminuir la resistencia a la insulina en sujetos obesos y diabéticos tipo 2, los resultados hasta el momento son alentadores, pero de ninguna manera concluyentes. Se requieren más estudios con mayor número de sujetos, con más tiempo de exposición a la hipoxia y más sesiones a mayores niveles de altitud.

Referencias bibliográficas

1. Himsworth H. Diabetes Mellitus. Its differentiation into insulin sensitivity and insulin insensitivity types. *Lancet*. 1936; 1: 127-130.
2. DeFronzo R. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of the type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009; 58: 773-795.
3. Forbes W. Blood sugar and glucose tolerance at high altitudes. *Am J Physiol*. 1936; 116(2): 309-16.
4. San Martín M. Distribución de la glucosa sanguínea y su variación con el cambio de altitud. *An Fac Ciencias Médicas*. 1940; 23: 312.
5. Monge C. Glucosa, ácido láctico y ácido pirúvico a nivel del mar y en la altura. *An Fac Med Lima*. 1949; 32: 1.
6. Picón-Reátegui E. Studies on the metabolism of carbohydrates at sea level and high altitudes. *Metabolism*. 1962; 11: 1148.
7. Calderón R, Llerena L. Carbohydrate metabolism in people living in chronic hypoxia. *Diabetes*. 1965; 14:100.
8. Picón-Reátegui E. Intravenous glucose tolerance test at sea level and at high altitudes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1963; 23: 1256.
9. Picón-Reátegui E. Efecto de exposición crónica a la altura sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. *Arch Inst Biol Andina*. 1966; I: 255.
10. Picón-Reátegui E, Buskirk E, Baker P. Blood glucose in high altitude natives and during acclimatization to altitude. *J Appl Physiol*. 1970; 29: 560.
11. Garmendía F, Torres J, Tamayo R y Urdanivia E. Aportes al conocimiento de la glicemia de altura. *Arch Inst Biol Andina*. 1972; 5: 51.
12. Castillo O, Woolcott O, Gonzales E, Tello V, Tello L; Villarreal C, Méndez N, Damas L, Florentini E. Residents at high altitude show a lower glucose profile than sea level residents throughout 12-hour blood continuous monitoring. *High Alt Med Biol*. 2007; 8(4): 307-311.
13. Woolcott O, Castillo O. Metabolismo de la glucosa en el habitante de la altura: replanteando evidencias. *Arch Biol Andina*. 2008; 14(1): 51-62.
14. Cartee G, Douen A, Ramlal T, Klip A, Holloszy J. Stimulation of glucose transport in skeletal muscle by hypoxia. *J Appl Physiol*. 1991; 70: 1593-1600.
15. Lund S, Holman G, Schmitz O, Pedersen O. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. *Proc Natl Acad Sci*. 1995; 92: 5817-5821.
16. Zierath J, Tsao T, Stenbit A, Ryder J, Galuska D, Charron M. Restoration of hypoxia-stimulated glucose uptake in GLUT4-deficient muscles by muscle-specific GLUT4 transgenic complementation. *J Biol Chem*. 1998; 273(33): 20910-20915.
17. Gamboa J, García-Cazarín M, Andrade F. Chronic hypoxia increases insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2011; 300(1): R85-R91.
18. DeFronzo R, Tobin J, Andrés R. Glucose clamp technique. A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979; 237: E214-E223.
19. Castillo O, Alzamora J, Capatinta C, Ugarte N, Tello L. Insulin sensitivity at high altitude. IV European Congress of Endocrinology. Sevilla, España, del 9 al 13 de mayo de 1998.
20. Villena J. Cambios metabólicos en la hipoxia crónica. *Acta Andina*. 1998; 7(2): 95-103.
21. Bergman R, Ider Y, Bowden C, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol*. 1979; 236 (6): E667-77.

22. Torres J, Castillo O, Woolcott O, Iturrizaga R, Florentini E, Damas L. Sensibilidad a la insulina en altura y a nivel del mar. Abstract. Instituto de Biología Andina-UNMSM. V World Congress on Mountain Medicine and High Altitude Physiology. Barcelona, España, April 18-22, 2002.
23. Castillo O, Oré R, Sandoval M, Oriondo R, Valdivieso R, Durand J, Woolcott O, Tello L, Florentin E. Insulin response in healthy residents in high altitude. VIII World Congress on High Altitude Medicine and Physiology. August 8-12, 2010, Arequipa, Perú.
24. Rutte C. Contribución al aspecto clínico y epidemiológico de la diabetes mellitus. Tesis de Bachiller, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima 1966.
25. Solís J, Guerra-García R. Prevalencia de diabetes mellitus en hospitalizados de las grandes alturas. Arch Biol Andina. 1979; 9: 21.
26. Seclén S, Leey J, Villena A, Herrera B, Menacho J, Carrasco A, Vargas R. Prevalencia de obesidad, diabetes, hipertensión arterial e hipercolesterolemia como factores de riesgo coronario y cerebrovascular en población adulta de la costa, sierra y selva del Perú. Acta Médica Peruana. 1999; XVI: 8-12.
27. Barceló A, Daroca M, Ribera R, Duarte E, Zapata A, Vohra M. Diabetes in Bolivia. Rev Panam Salud Publica/Pan Am/Public Health. 2001; 10(5): 318-322.
28. Puchulú F Jr., Cercowitz C, Regueiro F, Figueroa R, Saavedra S, Sammillan J, Puchulú F. Effects of high altitude (HA) on glucose tolerance and insulin sensitivity in healthy subjects. 15th International Diabetes Federation Congress, November 6-11, Kobe, Japan 1994.
29. Larsen J, Hansen J, Olsen N, Galbo H, Dela F. The effect of altitude hypoxia on glucose homeostasis in men. J Physiol. 1997; 504: 241-249.
30. Mackenzie R, Maxwell N, Castle P, Brickley G, Watt P. Acute hypoxia and exercise improve insulin sensitivity (Si2*) in individuals with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2011; 27: 94-101.
31. Lee W, Chen J, Ho H, Hou C, Liang M, Shen Y, Kuo C. Short-term altitude mountain living improves glycemic control. High Alt Med Biol. 2003;4 (1): 81-91.
32. Woolcott O, Castillo O, Torres J, Marticorena E, Florentini E. Acute exposure to simulated moderate altitude improves insulin sensitivity in obese subjects but not in healthy subjects. International Workshop Insulin Resistance. San Diego, California, February 11-13, 2002.
33. Bonora E, Moghetti P, Zaccaro C et. al. Estimates of in vitro insulin action in man: Comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. Clin Endocrinol Metab. 1989; 68: 374-378.
34. Kelly K, Williamson D, Fealy C, Kriz D, Krishnan R, Huang H, Ahn J, Loomis J, Kirwan J. Acute altitude-induced hypoxia suppresses plasma glucose and leptin in healthy humans. Metabolism Clinical and Experimental. 2010; 59: 200-205.
35. Woolcott O, Castillo O, Torres J, Damas L, Florentini E. Serum leptin in dwellers from high altitude lands. High Alt Med Biol. 2002;3 (2): 245-246.
36. Castillo O, Gonzales E, Tello L, Cárdenas C, Roncal A, Florentini E. Insulin sensitivity under intermittent hypoxia in hypobaric chamber. IX World Congress of the International Society for Mountain Medicine. November 3-6, 2012. Taipei, Taiwan.

Agradecimiento

Agradezco a todos los colaboradores de los trabajos realizados cuyos nombres figuran en las publicaciones presentadas. Asimismo, a la Fundación Alexander von Humboldt, de Bonn, Alemania; a la Fundación Instituto Hipólito Unanue y a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por su valioso apoyo en las investigaciones citadas.

RESISTENCIA A LA INSULINA, DIABETES Y CÁNCER

Dr. Miguel Pinto Valdivia

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una epidemia mundial. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (IDF), la prevalencia actual de DM2 es de 382 millones de personas, con una proyección para el 2035 de 592 millones, la mayoría de las cuales vivirán en países en vías de desarrollo como el nuestro¹. Esta epidemia de DM2 es causada por otras epidemias paralelas, como la obesidad y el síndrome metabólico (SM)². En nuestro país, la prevalencia de DM2 en la población adulta de las zonas urbanas es de 8.2 %, y menor en las zonas rurales³.

La principal causa de muerte en los pacientes con DM2 es la enfermedad cardiovascular. Los estudios epidemiológicos han mostrado que estos pacientes tienen de 2 a 4 veces mayor riesgo de presentar un infarto al miocardio^{4,5}. Por otro lado, evidencia epidemiológica también ha encontrado que los pacientes con obesidad y DM2 presentan un mayor riesgo de cáncer^{6,7}. La etiología de esta asociación es multifactorial; sin embargo, estaría causada por la hiperinsulinemia compensatoria, asociada a la resistencia a la insulina, que estimularía de manera permanente a los receptores de insulina e IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1) y sus respectivas vías de proliferación celular⁸.

OBESIDAD Y RIESGO DE CÁNCER

La asociación entre obesidad y muerte, especialmente por enfermedad cardiovascular, está bien establecida⁹. Asimismo, varios estudios epidemiológicos han mostrado una asociación directa entre índice de masa corporal (IMC) y muerte por cáncer^{10,11}. En un estudio de seguimiento de más de un millón de personas, el IMC estuvo asociado con una mayor mortalidad por cáncer de esófago, colon-recto, hígado, vesícula biliar, páncreas, mama, endometrio, cérvix, ovario, riñón, cerebro y próstata; también con mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin¹⁰. Un metaanálisis más reciente¹¹ encontró una incidencia mayor de cáncer relacionado con el incremento del IMC. En este metaanálisis, además de los tipos de cáncer ya mencionados, también se halló una mayor frecuencia de melanoma en hombres y cáncer de tiroides en mujeres y hombres asociados con el incremento del IMC.

Se ha estimado que el sobrepeso y la obesidad causan el 14 a 20 % de todos los eventos de cáncer¹², en el caso específico del cáncer de endometrio, puede ser responsable del 39 %¹³.

La Fundación Mundial para la Investigación del Cáncer (WCRF, por sus siglas en inglés), ha estimado que la obesidad causa el 28 % de los casos de cáncer vesicular, el 35 % del cáncer de páncreas y el 35 % del cáncer esofágico. Por otro lado, ha estimado un incremento en el riesgo relativo (RR) de cáncer de 1.10-1.16 por cada incremento en 5 kg/m² en el valor del IMC¹⁴.

Mientras que la obesidad está asociada a un mayor riesgo de cáncer en general, esta asociación es inversa en el caso del cáncer de pulmón³, en el que se ha observado incluso un “efecto protector” del sobrepeso sobre la incidencia de este cáncer, pero sus mecanismos aún son inciertos¹⁵.

Otra asociación complicada entre obesidad y cáncer, es el de próstata. Un estudio halló también que la obesidad es un factor protector para el cáncer de próstata en hombres menores de 60 años³. Una probable explicación para este fenómeno serían los menores niveles de andrógenos en los hombres obesos; sin embargo, a medida que la agresividad del cáncer de próstata aumenta, la obesidad se asocia con una mayor mortalidad y un peor pronóstico¹⁶.

Tabla 1. Mortalidad por cáncer de acuerdo con el sexo en el Estudio de Prevención del Cáncer II (CPS II, por sus siglas en inglés; adaptada de la referencia 10)

Tipo de cáncer (IMC)	Hombres (RR)	Mujeres (RR)
Próstata (≥ 35)	1.34	-
Linfoma No Hodgkin (≥ 35)	1.49	1.95
Riñón (≥ 35)	1.70	4.75
Mieloma múltiple (≥ 35)	1.71	1.44
Vesícula (≥ 30)	1.76	2.13
Colón-recto (≥ 35)	1.84	1.46
Esófago (≥ 30)	1.91	2.64
Estómago (≥ 35)	1.94	-
Páncreas (≥ 35)	2.61	2.76
Hígado (≥ 35)	4.52	1.68
Ovario (≥ 35)	-	1.51
Mama (≥ 40)	-	2.12
Útero (≥ 40)	-	6.25
Cuello uterino (≥ 35)	-	3.20
Todos los tipos de cáncer (≥ 40)	1.52	1.88

RR= Riesgo relativo de muerte

Los diferentes efectos de la obesidad sobre los diversos tipos de cáncer de próstata (efecto protector en el de bajo grado de agresividad, y mayor mortalidad en el indiferenciado) nos sugiere una interacción compleja entre obesidad y factores hormonales (metabolismo de los andrógenos), citoquinas circulantes, factores genéticos e inflamación crónica asociada a la triada obesidad visceral, síndrome metabólico y DM2^{16, 17}.

La relación entre cáncer y obesidad también está influenciada por el factor genético. De esta manera, la susceptibilidad a los efectos adversos metabólicos de la obesidad es diferente entre las diferentes etnias³. En comparación con los descendientes de europeos, los aborígenes de América del Norte y los habitantes del sur de Asia tienen mayor prevalencia de dislipidemia, hiperglicemia y resistencia a la insulina; además, menores niveles de adiponectina para valores similares de IMC y circunferencia de cintura que sus pares de origen europeo¹⁸. Por lo tanto, los descendientes de estas etnias podrían presentar cáncer y otras complicaciones cardiovasculares asociadas a la obesidad en menores niveles de IMC, debido a la mayor frecuencia de estas anomalías metabólicas¹⁹.

En ese sentido, el estudio de Cohortes Colaborativas del Asia Pacífico (APCC) encontró una asociación significativa entre sobrepeso y obesidad con la mortalidad por cáncer de colon, recto, mama, ovario, cérvix, próstata y leucemia en la población de esta región del planeta²⁰. No hay estudios similares en la población de nuestro país.

Finalmente, los estudios epidemiológicos también han demostrado que la asociación de IMC y mortalidad tiene la forma de una curva en U, en la cual el IMC menor de 15 o mayor de 27 kg/m² están asociados con mayor mortalidad por cualquier causa y mayor riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer^{19, 20}.

En conclusión, existe evidencia epidemiológica suficiente para afirmar que la adiposidad, expresada a través del IMC, está asociada de manera significativa con una mayor mortalidad por cáncer, y que esta asociación está influenciada por factores genéticos y medioambientales; especialmente por el hábito de fumar, en los casos de cáncer de pulmón.

DIABETES Y RIESGO DE CÁNCER

La DM2 también ha sido asociada con un mayor riesgo de desarrollar cáncer y presentar una mayor mortalidad^{6, 21}. En general, la información proviene de grandes estudios observacionales que requieren el seguimiento de gran número de participantes por periodos largos de tiempo, con el riesgo de introducir sesgos en sus conclusiones²².

Tabla 2. Asociación de cáncer y diabetes tipo 2 (adaptada de la referencia 22)

Tipo de cáncer	RR (IC, 95 %)
Mama	1.20 (1.12, 1.28)
Colón-recto	1.30 (1.20, 1.40)
Riñón	1.42 (1.06, 1.91)
Vejiga	1.24 (1.08, 1.42)
Linfoma No Hodgkin	1.19 (1.07, 1.32)
Páncreas	1.82 (1.71, 1.94)
Hígado	2.50 (1.93, 3.24)
Próstata	0.84 (0.76, 0.93)

RR (IC, 95 %)= Riesgo relativo (intervalo de confianza, 95 %)

Inicialmente, la DM2 fue asociada solamente a cáncer de hígado y páncreas⁶; sin embargo, estudios más recientes han encontrado una asociación entre DM2 y cáncer de endometrio, mama, colon-recto, vejiga, riñón y linfoma no Hodgkin^{21, 22}. Por otro lado, la asociación de DM2 y cáncer es más fuerte en ciertos tejidos, especialmente en los ya mencionados (hígado y páncreas), en los cuales se podría mencionar la “causalidad reversa”, es decir, el cáncer desencadena la aparición de diabetes^{22, 23}. Por otro lado, de manera similar a la obesidad, los pacientes con DM2 tienen 10-20 % menor riesgo de presentar cáncer de próstata, fenómeno que podría ser explicado por los niveles circulantes más bajos de testosterona en varones diabéticos²³.

En el estudio de Prevención del Cáncer II, después de 26 años de seguimiento a casi un millón de participantes, se encontró que la asociación de DM2 y cáncer es independiente del IMC^{24, 25}.

La insulina es secretada por las células beta del páncreas y transportada al hígado por la vena porta; de esta manera, páncreas e hígado están expuestos a niveles elevados de insulina. Además, las alteraciones hepáticas asociadas a resistencia a la insulina, tales como esteatosis hepática y cirrosis, podrían ser los factores que expliquen el riesgo tan elevado de cáncer hepático (hasta 2.5 veces) en los pacientes con DM2^{22, 23}.

Con respecto al cáncer de páncreas, un reciente metaanálisis de 35 estudios de cohortes ha demostrado que la DM2 está asociada con un riesgo de 1.94 para carcinoma de páncreas^{25, 26}. Nuevamente, el riesgo de cáncer incrementado fue independiente de la presencia de obesidad o síndrome metabólico. Además, fue descartada la posibilidad de “causalidad reversa”, porque el riesgo de cáncer fue similar en pacientes con al menos cinco años de enfermedad²⁶.

Se han planteado diversas hipótesis para explicar esta asociación, las cuales incluyen el efecto tumorigénico de la hiperglicemia sostenida, el efecto mitogénico asociado a la hiperinsulinemia secundaria a la obesidad y la resistencia a la insulina, así como la inflamación crónica y subclínica del páncreas debido a la infiltración de grasa en este²⁵.

En el caso del cáncer hepático, el riesgo en pacientes diabéticos comparado con quienes no tienen diabetes es casi el doble, independientemente del consumo de alcohol o antecedente de infección viral²⁷. Sin embargo, a diferencia del cáncer de páncreas, el hepático está asociado con cada uno de los componentes del síndrome metabólico de manera independiente. Esto sugiere que el hígado graso y la inflamación crónica también son factores independientes para este tipo de cáncer²⁸.

El síndrome metabólico o sus componentes individuales también han sido asociados a ciertos tipos de cáncer^{6, 29}. Un estudio prospectivo encontró que la hiperglicemia, como componente del síndrome metabólico, estuvo asociada a cáncer de hígado, vesícula, pulmón, mieloma múltiple y de la glándula tiroides en los varones, y a cáncer de páncreas, vesícula, endometrio, cérvix y estómago en las mujeres²⁹. También se encontró asociación entre el cáncer y la hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial⁶.

En otros estudios, tanto la hipertensión como la circunferencia de cintura estuvieron asociadas al cáncer de próstata³⁰, y la circunferencia de cintura, la hipertensión, la hipertrigliceridemia y el HDL-c bajo al cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas³¹.

Con respecto a la diabetes tipo 1 (DM1), los resultados han sido inconsistentes debido al pequeño número de estudios y a la heterogeneidad de estos^{6, 23}; sin embargo, no se considera probable que la DM1 esté asociada con un mayor riesgo de cáncer^{6, 23, 32}.

En general, la mayoría de los estudios epidemiológicos han mostrado una asociación directa entre DM2 y cáncer. Esta asociación es más fuerte con el cáncer hepático y de páncreas. También se ha encontrado asociación entre componentes del síndrome metabólico y cáncer, pero esta asociación es más débil y estaría relacionada con la resistencia a la insulina y con la hiperinsulinemia.

RESISTENCIA A LA INSULINA Y EL CÁNCER: MECANISMOS DE ACCIÓN

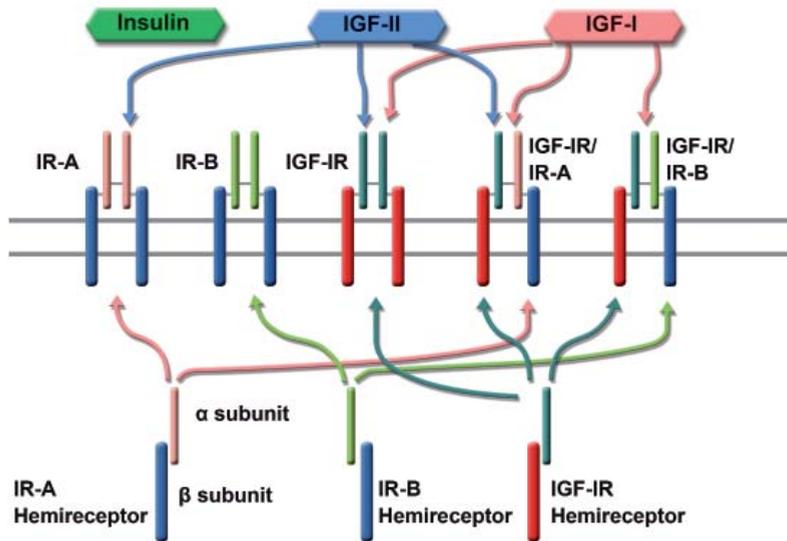
Estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre resistencia a la insulina (RI), hiperinsulinemia y cáncer³³. El estudio de Cremona³⁴ encontró que la RI, medida a través del HOMA-IR, y el tabaco estaban asociados a una mayor mortalidad por esa enfermedad. Además, los pacientes con mayor nivel basal de insulina sérica tenían hasta un riesgo de 62 % de morir por cáncer. Estos hallazgos fueron independientes de la presencia de DM2, obesidad visceral o síndrome metabólico. De manera similar, el Estudio Prospectivo de París encontró asociación entre insulina basal e insulina postprandial con mortalidad elevada por cáncer hepático³⁵. Finalmente, otro estudio halló que la presencia de SM, obesidad central, hiperinsulinemia y HOMA-IR fue más frecuente en mujeres posmenopáusicas que desarrollaron cáncer de mama³⁶. En dicho estudio la presencia de RI duplicó el riesgo de padecer cáncer.

La DM2 se caracteriza por una pérdida progresiva de la función de la célula beta del páncreas, que es precedida y agravada por la RI, causada en su mayor parte por el depósito ectópico de grasa en hígado y en el músculo esquelético^{37, 38}. Idealmente, la RI puede ser cuantificada con el *clamp* euglicémico; sin embargo, se han derivado métodos más accesibles para determinar el grado de RI en los individuos^{39, 40}. Por otro lado, la RI también se acompaña de hiperinsulinemia compensatoria e inflamación crónica^{23, 41}. Todos estos factores (RI, hiperinsulinemia, inflamación e hiperglicemia) han sido implicados en la asociación entre DM2 y cáncer^{6, 23, 42}.

El eje insulina/IGF-1 juega un rol importante en la asociación entre RI y cáncer^{6-8, 41, 42}. Tanto los receptores de insulina (IR) como de IGF-1 (IGF-IR) forman una red compleja de homodímeros y heterodímeros en la superficie celular. La mayoría de células cancerosas expresan ambos receptores en sus membranas celulares^{7, 41} (ver figura 1).

La señal intracelular de la insulina es mediada a través de dos isoformas de su receptor: IR-A e IR-B⁴¹. Esta última es específica para la molécula de insulina y está involucrada con el metabolismo de la glucosa⁴³. Por otro lado, la primera puede unirse a las moléculas de insulina, IGF-1 e IGF-2⁴³. Al estimularse la isoforma IR-A se estimulan las vías metabólicas intracelulares relacionadas con la proliferación celular^{7, 43}. En general, la estimulación del receptor de insulina en células cancerosas produce proliferación celular, más que un aumento en la captación de glucosa, que de por sí está aumentada en estas células^{41, 43}. Además, se pueden formar receptores híbridos formados por heterodímeros compuestos por las fracciones IR-A e IGF-1R. Estos receptores híbridos tienen mayor afinidad por el IGF-1; sin embargo, también pueden ligar a la molécula de insulina a través de su fracción IR-A. De esta manera, la insulina puede activar las vías metabólicas relacionadas con el receptor de IGF-1^{43, 44}.

Figura 1. Receptor de insulina de IGF-1, IGF-2 y receptores híbridos



(Adaptado de la referencia 8)

La unión de la insulina al IGF-1R va a producir la fosforilación de las proteínas de la familia IRS (*insulin receptor substrate*, por sus siglas en inglés). De este modo se activan varias características de las células cancerosas; entre ellas: proliferación, protección contra la apoptosis, invasión y metástasis⁴¹. Además, la interacción insulina/IGF-1R puede afectar la progresión del cáncer a través de otras células no cancerosas. La hiperglicemia permite que el IGF-1 estimule a las células musculares lisas de los vasos sanguíneos para su proliferación y migración. Este proceso ha sido asociado a la progresión de la aterosclerosis; sin embargo, también puede estar asociado al crecimiento exagerado y anormal de los vasos sanguíneos tumorales^{23, 45}.

Debemos destacar que la hiperinsulinemia puede incrementar de dos maneras diferentes los niveles de IGF-1. De manera directa, al estimular su producción directamente en el hígado^{7, 41, 42}; y de modo indirecto al reducir la producción hepática de las proteínas ligadoras de IGF (IGFBP-1)⁴¹. De esta forma, incrementa los niveles circulantes de IGF-1, promoviendo la carcinogénesis a través de la estimulación permanente y anormal del receptor IGF-1R^{7, 8}. Se ha demostrado que la actividad antiapoptótica y mitogénica del IGF-1 es mucho mayor que la de la insulina⁴¹.

Por otra parte, la hiperinsulinemia también puede afectar el pronóstico del cáncer a través de su influencia sobre otras hormonas⁶. La hiperinsulinemia reduce la producción hepática y los niveles circulantes de las globulinas ligadoras de hormonas sexuales, incrementando los niveles de estrógenos circulantes en muje-

res y hombres y los niveles de testosterona en mujeres^{8, 23}. La síntesis de andrógenos ováricos y adrenales también está incrementada en mujeres premenopáusicas con hiperinsulinemia. Asimismo, el aumento de los niveles circulantes de hormonas sexuales ha sido asociado a un mayor riesgo de cáncer endometrial en mujeres posmenopáusicas.

Finalmente, las células malignas del cáncer de mama sobreexpresan el receptor de insulina en sus membranas celulares^{6, 8}. Asimismo, en modelos animales, los niveles elevados de estrógenos estimulan los efectos proliferativos del IGF-1 en el cáncer de mama^{6, 8}. Además, se ha demostrado que el receptor de estrógenos (ER) y el IGF-1R interactúan en las células malignas del cáncer de mama⁶. De esta manera, la activación del IGF-1R por la insulina estimula la fosforilación y los efectos proliferativos del ER⁴⁶.

Es importante mencionar que la hiperglicemia *per se* puede ser otro factor implicado en la asociación de RI y cáncer^{6, 41}. La hipótesis de Warburg enfatiza la dependencia de las células cancerosas por la glicólisis para la producción de energía (“adicción a la glucosa”). Esta característica de los tumores es la base para el estudio de imágenes PET-FDG, que utiliza fluoro-desoxi-glucosa (FDG) para detectar células con alto consumo de glucosa a través de una tomografía por emisión de positrones (PET)^{6, 23}. De este modo, la hiperglicemia sostenida facilitaría la proliferación celular⁴⁷. En este aspecto, la evidencia epidemiológica no es concluyente. En el estudio prospectivo *Västerbotten Intervention Project*, se halló un mayor riesgo de cáncer pancreático, endometrial y urinario en los participantes situados en el quintil superior de la glucosa basal y postprandial, en comparación con los que tenían los niveles más bajos⁴⁸. Por su parte, el *Me-Can Project*²⁹ halló un incremento de 15 a 21 % en el riesgo relativo de cáncer por cada incremento en 18 mg/dl de la glucosa basal. Recientemente, un metaanálisis demostró que el control intensivo de la glucosa no reduce el riesgo de cáncer en pacientes con DM2⁴⁹.

Otro factor importante en la relación de RI y cáncer es la inflamación. El estado inflamatorio crónico de bajo grado asociado a la obesidad, DM2 y RI, se caracteriza por niveles aumentados de interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y proteína C reactiva⁵⁰. Evidencia actual sugiere que la inflamación persistente produce inestabilidad genética y riesgo aumentado de cáncer⁴¹. Este hallazgo es apoyado por el efecto de los antiinflamatorios no esteroideos sobre ciertos tipos de cáncer. Por otro lado, los niveles elevados de IL-6 han sido implicados en la patogénesis del cáncer de hígado, ovario, próstata y mama. Además⁶, la IL-6 ha sido asociada a resistencia a la deprivación androgénica en el cáncer de próstata⁵¹.

La inflamación crónica se acompaña de estrés oxidativo. Las especies reactivas de oxígeno pueden dañar tanto el DNA como diversos lípidos y proteínas y, de esta manera, iniciar el proceso de carcinogénesis⁴¹. Por otro lado, el aumento del TNF- α va a estimular el factor NF- κ B (nuclear factor-kappa B, por sus siglas en inglés) y promover el desarrollo y progresión tumoral^{16, 41}. El factor NF- κ B está implicado en la proliferación y supervivencia de las células tumorales, en la promoción de la angiogénesis y metástasis y en la respuesta del tumor al tratamiento⁵². Por otra parte, los niveles elevados de leptina y disminuidos de adiponectina han sido también asociados a un mayor riesgo de cáncer de colon y recto^{6, 53}.

ACROMEGALIA Y CÁNCER

Los pacientes con acromegalia tienen un exceso de hormona de crecimiento (GH) y niveles elevados de IGF-1⁵⁴. Estos individuos también tienen un riesgo elevado de cáncer de colon, mama, tiroides y próstata, y estos efectos se encuentran relacionados por los niveles excesivos de IGF-1 y su efecto importante sobre la proliferación celular^{7, 55}. Los estudios epidemiológicos han hallado que las personas con niveles normales de IGF-1, pero en el límite superior normal también tienen un riesgo incrementado de cáncer, especialmente de colon, mama y próstata⁵⁶. De manera inversa, los pacientes con síndrome de Laron, quienes tienen deficiencia congénita de receptores para IGF-1 y resistencia importante a GH, parecen estar protegidos contra el cáncer al ser comparados con familiares sin la deficiencia hormonal⁵⁷.

De manera similar, estudios en animales basados en restricción calórica y reducción moderada de los niveles circulantes de IGF-1, han demostrado una menor tasa de crecimiento de las células tumorales e incremento de la apoptosis de estas células malignas⁷. Además, los ratones con deficiencia hepática específica de IGF-1, que se caracterizan por niveles circulantes muy bajos de IGF-1, también tienen una menor tasa de creci-

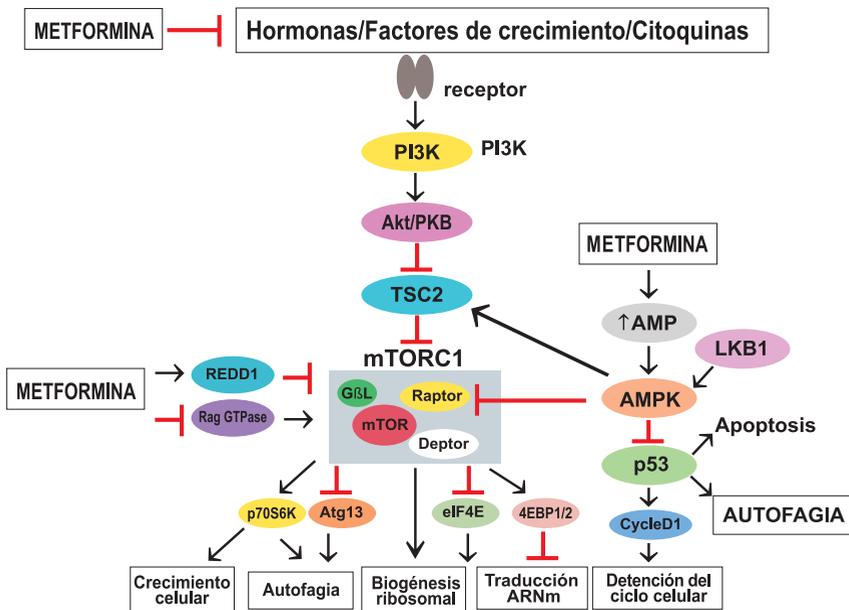
miento tumoral en el colón y las mamas. Por otra parte, la administración exógena de IGF-1 anula el efecto protector de la deficiencia de IGF-1⁵⁸.

METFORMINA Y RIESGO DE CÁNCER

Se ha asociado el uso de la metformina en monoterapia con una reducción del riesgo de cáncer en pacientes obesos y con DM2^{59, 60}. Diversos metaanálisis han demostrado este efecto beneficioso en diversos tipos de cáncer, especialmente en los de páncreas e hígado^{61, 62}. Un reciente metaanálisis de 17 estudios, que incluyó más de 37 mil casos de cáncer, halló que la metformina redujo el riesgo relativo en 39 % para todos los tipos de cáncer⁶³.

La metformina puede disminuir la proliferación celular e inducir la apoptosis en ciertas líneas celulares^{7, 41}. Evidencias provenientes de estudios *in vitro* sugieren que la metformina atenúa el crecimiento tumoral a través de la activación de la AMP quinasa (AMPK) y de la reducción de los niveles circulantes de insulina⁸. Al activar la AMPK, la metformina inhibe al mTOR (*mammalian target of rapamycin*, por sus siglas en inglés), una vía principal para la proliferación y metástasis de las células malignas⁶⁴.

Figura 2. Mecanismos de acción de la metformina en la prevención del cáncer (adaptado de la referencia 64)



Desde hace 40 años, la metformina se utiliza en la “rehabilitación metabólica” de los pacientes con cáncer de mama, colón-recto y estómago⁶⁵. En la actualidad, se están llevando a cabo ensayos clínicos fase II y III que incluyen a la metformina en el tratamiento y prevención del cáncer de mama, colón-recto, endometrio, pulmón, esófago, páncreas, próstata, ovario y cerebro⁶⁴.

En conclusión, la resistencia a la insulina está asociada a un mayor riesgo de cáncer. El mecanismo de acción está mediado por la hiperinsulinemia y la activación del receptor del IGF-1. La metformina ha demostrado reducir el riesgo y la progresión de ciertos tipos de cáncer, especialmente el de mama. Los cambios saludables en el estilo de vida (actividad física y dieta hipocalórica), también han demostrado reducir los niveles de IGF-1 y el riesgo de cáncer.

Referencias bibliográficas

1. Guariguata L, Whiting D, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw J. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103: 137-149.
2. Chen L, Magliano D, Zimmet P. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus: present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 8: 228-236.
3. Aschner P, Aguilar-Salinas C, Aguirre L, Franco L, Gagliardino J, De Lapertosa S, Seclen S, Vinocour M. IDF Diabetes Atlas. Diabetes in South and Central America: an update. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103: 238-243.
4. Coutinho M, Gerstein H, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care.* 1999; 22: 233-240.
5. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai S, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor D, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer C, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White I, Ray K, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010; 375: 2215-2222.
6. Gallagher E, LeRoith D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes and the metabolic syndrome with cancer. *Diabetes Care.* 2013; 36 (Suppl 2): S233-239.
7. Gallaguer E, LeRoith D. Minireview: IGF, insulin and cancer. *Endocrinology.* 2011; 152: 2546-2551.
8. Gallagher E, LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21: 610-618.
9. Calle E, Thun M, Petrelli J, Rodríguez C, Heath C Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1097-105.
10. Calle E, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun M. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1625-38.
11. Renehan A, Roberts D, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem.* 2008; 114: 71-83.
12. Berger N. Obesity and cancer pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2014; 1311: 57-76.
13. Wolin K, Carson K, Colditz G. Obesity and cancer. *Oncologist.* 2010; 15: 556-565.
14. Donohoe C, O'Farrell N, Doyle SL, Reynolds JV. The role of obesity in gastrointestinal cancer: evidence and opinion. *Therap Adv Gastroenterol.* 2014; 7: 38-50.
15. Yang Y, Dong J, Sun K, Zhao L, Wang L, Jiao Y. Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2013; 132: 1162-9.
16. Hsing A, Sakoda L, Chua S Jr. Obesity, metabolic syndrome and prostate cancer. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: s843-857.
17. Allott E, Masko E, Freedland S. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol.* 2013; 63: 800-9.
18. Mente A, Razak F, Blankenberg S, Vuksan V, Davis A, Miller R, Teo K, Gerstein H, Sharma A, Yusuf S, Anand S. Ethnic variation in adiponectin and leptin levels and their association with adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1629-1634.

19. Zheng W, McLerran D, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J, Gupta P, Ramadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao Y, Wang R, Shu XO, Tsuji I, Kuriyama S, Tanaka H, Satoh H, Chen C, Yuan J, Yoo K, Ahsan H, Pan W, Gu D, Pednekar M, Sauvaget C, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang Y, Nagai M, Suzuki T, Nishino Y, You S, Koh W, Park S, Chen Y, Shen C, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Boffetta P, Potter J. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med.* 2011; 364: 719-729.
20. Parr C, Batty G, Lam T, Barzi F, Fang X, Ho S, Jee S, Ansary-Moghaddam A, Jamrozik K, Ueshima H, Woodward M, Huxley R. Body-mass index and cancer mortality in the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration: pooled analyses of 424,519 participants. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 741-752.
21. Gallagher E, LeRoith D. Diabetes, cancer and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1243: 54-68.
22. Johnson J, Carstensen B, Witte D, Bowker S, Lipscombe L, Renehan A. Diabetes and Cancer Research Consortium. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia.* 2012; 55: 1607-1618.
23. Giovannucci E, Harlan D, Archer M, Bergenstal R, Gapstur S, Habel L, Pollak M, Regensteiner J, Yee D. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1674-85.
24. Campbell P, Newton C, Patel A, Jacobs E, Gapstur S. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care.* 2012; 35:1835-44.
25. Renehan A, Yeh H, Johnson J, Wild S, Gale E, Møller H. Diabetes and Cancer Research Consortium. Diabetes and cancer (2): evaluating the impact of diabetes on mortality in patients with cancer. *Diabetologia.* 2012; 55: 1619-32.
26. Joost H. Diabetes and cancer: epidemiology and potential mechanisms. *Diab Vasc Dis Res.* 2014; 11: 390-394.
27. Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y, Li G, Wang L. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 2012; 130: 1639-1648.
28. Borena W, Strohmaier S, Lukanova A, Bjørge T, Lindkvist B, Hallmans G, Edlinger M, Stocks T, Nagel G, Manjer J, Engeland A, Selmer R, Häggström C, Tretli S, Concin H, Jonsson H, Stattin P, Ulmer H. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults. *Int J Cancer.* 2012; 131: 193-200.
29. Stocks T, Rapp K, Bjørge T, Manjer J, Ulmer H, Selmer R, Lukanova A, Johansen D, Concin H, Tretli S, Hallmans G, Jonsson H, Stattin P. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): analysis of six prospective cohorts. *PLoS Med.* 2009; 6(12):1-14.
30. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, Lenzi A, Giugliano D. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2013; 36: 132-139.
31. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino M, Rafaniello C, Giugliano D. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2013; 20: 1301-1309.
32. Gordon-Dseagu V, Shelton N, Mindell J. Epidemiological evidence of a relationship between type-1 diabetes mellitus and cancer: a review of the existing literature. *Int J Cancer.* 2013; 132: 501-508.
33. Tsugane S, Inoue M. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Cancer Sci.* 2010; 101: 1073-1079.

34. Perseghin G, Calori G, Lattuada G, Ragogna F, Dugnani E, Garancini M, Crosignani P, Villa M, Bosi E, Ruotolo G, Piemonti L. Insulin resistance/hyperinsulinemia and cancer mortality: the Cremona study at the 15th year of follow-up. *Acta Diabetol.* 2012; 49: 421-428.
35. Balkau B, Kahn H, Courbon D, Eschwège E, Ducimetière P. Paris Prospective Study. *Diabetes Care.* 2001; 24: 843-849.
36. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Montella M, Crispo A, Maurea N, D' Aiuto M, Fucito A, Grimaldi M, Cavalcanti E, Esposito G, Brillante G, Lodato S, Pedicini T, D' Aiuto G, Ciliberto G, Giordano A. Homeostasis model assessment to detect insulin resistance and identify patients at high risk of breast cancer development: National Cancer Institute of Naples. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013; 32: 14.
37. Porte D Jr, Kahn S. Beta cell dysfunction and failure in type 2 diabetes: potential mechanisms. *Diabetes.* 2001; 50 (Suppl 1): S160-163.
38. Shulman G. Ectopic fat in insulin resistance, dislipidemia and cardiometabolic disease. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1131-1141.
39. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes.* 2010; 1: 36-47.
40. Borai A, Livingstone C, Ferns G. The biochemical assessment of insulin resistance. *Ann Clin Biochem.* 2007; 44: 324-342.
41. Xu C, Zhu H, Zhu Y. Diabetes and cancer: associations, mechanisms and implications for medical practice. *World J Diabetes.* 2014; 5: 372-380.
42. Gallagher E, Fierz Y, Ferguson R, LeRoith D. The pathway from diabetes and obesity to cancer, on the route to targeted therapy. *Endocr Pract.* 2010; 16: 864-873.
43. Belfiore A. The role of insulin receptor isoforms and hybrid/IGF-I receptors in human cancer. *Curr Pharm Des.* 2007; 13: 671-686.
44. Pandini G, Frasca F, Mineo R, Sciacca L, Vigneri R, Belfiore A. Insulin/insulin-like growth factor I hybrid receptors have different biological characteristics depending on the insulin receptor isoform involved. *J Biol Chem.* 2002; 277: 39684-95.
45. Clemmons D, Maile L, Ling Y, Yarber J, Busby W. Role of the integrin alphaV beta3 in mediating increased smooth muscle cell responsiveness to IGF-I in response to hyperglycemic stress. *Growth Horm IGF Res.* 2007; 17: 265-270.
46. Richardson A, Hamilton N, Davis W, Brito C, De León D. Insulin-like growth factor-2 (IGF-2) activates estrogen receptor- α and - β via the IGF-1 and the insulin receptors in breast cancer cells. *Growth Factors.* 2011; 29: 82-93.
47. Ganapathy V, Thangaraju M, Prasad P. Nutrient transporters in cancer: relevance to Warburg hypothesis and beyond. *Pharmacol Ther.* 2009; 121: 29-40.
48. Stattin P, Björ O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B, Hallmans G, Kaaks R. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care.* 2007; 30: 561-567.
49. Johnson J, Bowker S. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia.* 2011; 54: 25-31.
50. Romeo G, Lee J, Shoelson S. Metabolic syndrome, insulin resistance and roles of inflammation: mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32: 1771-1776.
51. Culig Z, Steiner H, Bartsch G, Hobisch A. Interleukin-6 regulation of prostate cancer cell growth. *J Cell Biochem.* 2005; 95: 497-505.

52. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009; 16: 1103-1123.
53. Rasch S, Algül H. A clinical perspective on the role of chronic inflammation in gastrointestinal cancer. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014; 7: 261-272.
54. Jenkins P. Acromegaly and cancer. *Horm Res*. 2004; 62 (Suppl 1): 108-115.
55. Renehan A, Brennan B. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22: 639-657
56. Renehan A, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer S, Shalet S, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3 and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004; 363: 1346-1353.
57. Steuerma R, Shevah O, Laron Z. Congenital IGF1 deficiency tends to confer protection against post-natal development of malignancies. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164: 485-489.
58. Wu Y, Cui K, Miyoshi K, Hennighausen L, Green J, Setser J, LeRoith D, Yakar S. Reduced circulating insulin-like growth factor I levels delay the onset of chemically and genetically induced mammary tumors. *Cancer Res*. 2003; 63: 4384-4388.
59. Lin H, Kachingwe B, Lin H, Cheng H, Uang Y, Wang L. Effects of metformin dose on cancer risk reduction in patients with type 2 diabetes mellitus: a 6-year follow-up study. *Pharmacotherapy*. 2014; 34: 36-45.
60. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli G, Pellegrini F, Nicolucci A. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One*. 2013; 8: e71583.
61. Wang Z, Lai S, Xie L, Zhao J, Ma N, Zhu J, Ren Z, Jiang G. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 106: 19-26.
62. Zhang H, Gao C, Fang L, Zhao H, Yao S. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48: 78-87.
63. Soranna D, Scotti L, Zambon A, Bosetti C, Grassi G, Catapano A, La Vecchia C, Mancina G, Corrao G. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist*. 2012; 17: 813-822.
64. Kasznicki J, Sliwiska A, Drzewoski J. Metformin in cancer prevention and therapy. *Ann Transl Med*. 2014; 2: 57.
65. Quinn B, Kitagawa H, Memmott R, Gills J, Dennis P. Repositioning metformin for cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2013; 24: 469-480.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Dr. Patricio López-Jaramillo MD, PhD FACP

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del síndrome de resistencia a la insulina (SRI) tiene como objetivos mejorar la sensibilidad a la insulina y prevenir o corregir las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas. La resistencia a la insulina (RI) y la persistente hiperinsulinemia se encuentran en una variada gama de condiciones médicas, incluyendo una dislipidemia específica (bajos niveles de HDL colesterol y elevados niveles de triglicéridos) e hipertensión arterial^{1,2}. El SRI ha sido establecido como un precursor y actúa como un factor clave en la relación entre diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedades cardiovasculares (ECV)³. Recientemente en la población colombiana² demostramos que los niveles aumentados de insulina plasmática tienen un significativo papel como predictores del desarrollo de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos y no diabéticos que presentaron un primer infarto agudo de miocardio (IAM), confirmando los resultados de estudios realizados en otras poblaciones, en las cuales se observó que la hiperinsulinemia es un factor de riesgo asociado con una mayor mortalidad causada por ECV⁴⁻⁶. Además, varios estudios han demostrado que la RI es un predictor significativo de enfermedad arterial coronaria (EAC) y de accidente cerebro-vascular (ACV). Así, los niveles de insulina plasmática en ayunas y la relación glucosa/insulina en ayunas fueron positivamente asociados con el riesgo de un evento cardiovascular independientemente de la presencia de otros factores de riesgo⁷⁻⁹. Estos estudios destacan la importancia de la RI como un predictor de nuevos eventos CV no solo en pacientes con DM2, sino también en pacientes sin DM2, y aun en pacientes con hiperinsulinemia en ayunas que presentan curvas normales de tolerancia a la glucosa. Estos antecedentes justifican la necesidad de detectar a pacientes con SRI en quienes un adecuado manejo puede definitivamente disminuir el riesgo de desarrollar DM2 y ECV. A continuación revisaremos las intervenciones relacionadas con cambios terapéuticos en los estilos de vida, específicamente de hábitos nutricionales y actividad física, así como de intervenciones farmacológicas que se han mostrado útiles para tratar el SRI.

MANEJO DIETÉTICO DEL SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

El objetivo más importante del manejo nutricional en el paciente con SRI es mejorar la sensibilidad a la insulina y prevenir o corregir las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas al SRI. Ya que la mayoría de sujetos con este síndrome presentan sobrepeso y obesidad como causa de la RI y del aumentado riesgo para desarrollar DM2 y ECV, el tratamiento dietético debe focalizarse primariamente en la reducción de peso. La sensibilidad a la insulina está modulada por una serie de factores medioambientales especialmente relacionados con la calidad de dieta y el nivel de actividad física. Es importante destacar que el impacto en la mejoría del SRI se asocia más con la pérdida de peso que con la limitación en el consumo de un específico nutriente o grupo de nutrientes¹⁰. Así, una pérdida de peso del 5 al 10 % es suficiente para observar una mejoría del 30 al 60 % en la sensibilidad a la insulina, situación que tiene un efecto clínico relevante¹¹.

El patrón dietético recomendado por la mayoría de guías publicadas para el manejo del SRI y del síndrome metabólico (SM) en pacientes con o sin DM2¹²⁻¹⁵ enfatiza el consumo de granos enteros, frutas, vegetales, legumbres y lácteos bajos en grasa. Para una dieta dirigida a perder peso, se necesita una dieta hipocalórica, baja en carbohidratos (< 40 %) y en grasa (< 30 %). Las dietas bajas en carbohidratos (CH) resultan a corto plazo en una mayor pérdida de peso que las dietas bajas en grasa, pero ambas tienen similares efectos benéficos saludables a largo plazo (> 1 año)¹⁶⁻¹⁹. Los CH son los nutrientes más estudiados, ya que representan los mayores contribuyentes a los niveles de glucosa plasmática tanto en ayunas como en el estado postprandial, así como de los niveles de insulina secretada después de una comida rica en CH. En condiciones normales,

el aumento de insulina es fisiológica y no representa ningún peligro; pero en condiciones que predisponen a RI, como sobrepeso, obesidad y sedentarismo, las dietas ricas en CH son capaces de sobreestimar a las células beta del páncreas, lo cual lleva a “insuficiencia prematura” de la capacidad secretora de estas células y aumenta el riesgo de desarrollar DM2. Esta propuesta es especialmente importante en el contexto de los países latinoamericanos, en los cuales se ha demostrado un crecimiento importante de la prevalencia de sobrepeso, obesidad y DM2 en los últimos años, asociados a cambios en los estilos de vida, especialmente de un mayor consumo de azúcares refinados e inactividad física²⁰⁻²⁸. Además, observaciones realizadas hace algún tiempo²⁹ demostraron la existencia de una relación inversa entre el peso al nacer y una mayor susceptibilidad para desarrollar en la vida adulta hipertensión arterial, morbilidad cardiovascular, resistencia a la insulina, obesidad y DM2. Estas observaciones llevaron a la hipótesis del “fenotipo ahorrador”, la cual propone que los ajustes metabólicos que el feto debe realizar frente a las malas condiciones nutricionales de la madre, llevan a limitar su crecimiento somático, buscando así salvaguardar el desarrollo cerebral, lo que se traduce en bajo peso al nacer y mayor riesgo de presentar enfermedades cardiometabólicas (ECM) en el futuro³⁰. En los países latinoamericanos el bajo peso al nacer para la edad gestacional es un importante problema de salud pública, cuyo origen está asociado principalmente con la malnutrición materna y con alteraciones en la función placentaria debido a infecciones y a preeclampsia^{24, 25}. En los sectores sociales empobrecidos de nuestro medio rural o de los suburbios o tugurios de las grandes ciudades latinoamericanas, es común que el recién nacido tenga bajo peso para la edad gestacional²⁴. Estos individuos expuestos posteriormente en su etapa adulta a la vida moderna tienen mayor susceptibilidad para presentar DM2 y ECM³¹. Hace más de dos décadas, Hales *et al.*^{29, 30} reportaron que los varones británicos que presentaron al nacer peso menor de 2500 g, tuvieron siete veces más riesgo de ser intolerantes a la glucosa o presentar DM2 en relación con individuos cuyo peso al nacer fue mayor de 4300 g. A esta temprana observación se ha sumado una serie de trabajos posteriores realizados en diferentes países, en los que se demostró que existe una interrelación entre el peso al nacer y la presencia de SM (obesidad abdominal, hipertensión arterial, prediabetes, HDL bajo y triglicéridos altos). Así, en los varones que tuvieron los menores pesos en su nacimiento, se incrementó el riesgo de SM hasta en 18 veces, en relación con los que tuvieron mayor peso al nacer³¹. En nuestra propuesta, la combinación de bajo peso al nacer y obesidad abdominal en la vida adulta es la causa de la mayor sensibilidad para desarrollar resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado que presenta la población latinoamericana, eventos que están determinando la epidemia actual de DM2 y ECV en los países subdesarrollados^{24,25}.

En este contexto, el tipo y porcentaje de CH en la dieta (azúcares, almidón) y el contenido de fibra son aspectos relevantes que se deben considerar. El índice glicémico (IG) corresponde al incremento en el área bajo la curva de la glucosa sanguínea que es producida por la ingesta de una cantidad estándar de carbohidratos en los alimentos (usualmente 50 gramos) en relación con el aumento en el área bajo la curva producida por la ingesta de la misma cantidad de CH de una fuente estándar (usualmente pan blanco o glucosa)³². El concepto de IG puede ser aplicado a un solo alimento, a una comida o inclusive a toda una dieta. En general, los alimentos con bajo IG producen un menor y más lento aumento de los niveles de glucosa plasmática que los alimentos con un IG alto. En teoría los alimentos con un alto IG son capaces de producir una mayor concentración de glucosa sanguínea y mayor demanda de insulina; por tanto, estos alimentos podrían estar contribuyendo a un mayor riesgo de SRI y DM2³³. Al momento, los resultados de estudios que estudian el impacto del IG en el riesgo de DM2 son contradictorios; algunos muestran una asociación positiva³⁴⁻³⁷, otros ninguna asociación³⁸ y otros una leve asociación positiva³⁹.

Nosotros recientemente demostramos⁴⁰ que en la población colombiana el hígado graso no alcohólico (HGNA) es una manifestación temprana de SRI, y es bien conocido que la calidad o tipo de carbohidratos influye en el desarrollo de HGNA⁴¹. Así, se asocia con obesidad, RI e HGNA^{42,43} la ingesta excesiva de carbohidratos simples o refinados, tales como bebidas azucaradas o endulzadas y caramelos con alto IG. Además, la combinación de una dieta con alto IG y baja en fibra vegetal derivada de cereales, resulta en un

significativo aumento en el riesgo de DM2³⁶, mientras que el incremento en la ingesta de fibra vegetal mejora la sensibilidad a la insulina y aminora el riesgo de DM2^{37-39, 44-46}. Así, se ha demostrado que las dietas que contienen un alto porcentaje de fibra vegetal disminuyen los niveles de insulina en un 10 %, y la RI evaluada por el índice HOMA en 13 %^{45, 47}. El estudio CARDIA demostró que la ingesta de fibra vegetal se asoció negativamente con los niveles de insulina en ayunas y, luego de una postcarga de glucosa, con el IMC y la relación cintura/cadera⁴⁸, así como con un menor riesgo de desarrollar DM2³⁷.

Actualmente, el consumo de bebidas azucaradas endulzadas tiene un papel crucial en el desarrollo de la obesidad⁴⁹, especialmente en niños y adolescentes⁵⁰, pero también en adultos⁵¹. Se ha demostrado que la secreción de insulina evaluada por los niveles plasmáticos de péptido C son más altos en mujeres que están en el mayor quintil de ingesta de fructosa que aquellos que se encuentran en el menor quintil, situación que se asocia a ganancia de peso, hipertrigliceridemia y reducción de la sensibilidad a la insulina, debido al aumento del contenido de lípidos intracelulares en el músculo estriado. Estos datos sugieren que una ingesta alta de fructosa a lo largo del tiempo puede deteriorar la sensibilidad a la insulina y promover el desarrollo de DM2. Con base en lo discutido anteriormente, Rubio y colaboradores⁵³ realizan recomendaciones en el libro sobre SM, las cuales creemos adecuadas para aplicarse en nuestro medio en individuos con SRI, junto con las del Consenso Latinoamericano sobre el manejo del paciente hipertenso con SM y DM2¹⁵:

1. Realizar un ajuste de la ingesta de la energía e incrementar la actividad física persiguiendo una meta de reducción del peso del 5 al 10 %.
2. Disminuir el consumo de grasa saturada a menos del 7 % y los ácidos grasos trans a menos del 2 % de la ingesta total de energía en perspectiva de disminuir la RI y el riesgo de CV.
3. Aumentar la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados a 20-25 % de la ingesta calórica siguiendo una dieta estilo mediterráneo (rica en pescado, legumbres, frutas, verduras, granos enteros, cereales y aceite de oliva).
4. Disminuir la ingesta de CH simples (sucrosa, fructosa) a menos de 20 % de la ingesta energética. Se recomienda suspender el consumo de bebidas azucaradas o endulzadas y mantener un predominio en la ingesta de alimentos con bajo IG como los enumerados en el punto 3, en lugar de alimentos con altos IG (pan, papa, pasta, arroz).
5. La ingesta de proteínas debe ser suficiente para mantener la masa muscular (entre 20-25 % de la ingesta de energía) y se debe preferir el pescado a la carne roja⁵⁴.
6. Reducción del consumo de sal y de alcohol y aumentar el consumo de fibra soluble a 10-15 g/día equivalente a 5 porciones diarias de legumbres, frutas y vegetales⁵⁵⁻⁶⁰.

ACTIVIDAD FÍSICA PARA MEJORAR LA RESISTENCIA A LA INSULINA

El ejercicio es una estrategia de primera línea en los cambios terapéuticos de los hábitos de vida para mejorar la RI y prevenir las ECM, ya que se ha demostrado que tiene la capacidad de mejorar individualmente cada uno de los factores asociados a la RI: disminuye la presión arterial en sujetos hipertensos^{61, 62}, los lípidos en la sangre de individuos dislipidémicos⁶³, la HbA1C en pacientes con DM2⁶⁴ y mejora la composición corporal en individuos obesos⁶⁴. Un reciente metaanálisis⁶⁵ demostró que en pacientes con SM el entrenamiento dinámico se asocia con efectos beneficiosos en la mayoría de los componentes del SM, entidad que de base presenta RI. Así, se demostró una reducción en el perímetro abdominal, en la PAS y PAD, y un incremento en el HDL-C. Previamente en pacientes con DM2⁶⁶ se reportó que este tipo de ejercicio reduce significativamente la glicemia en ayunas (la HbA1c) y mejora la sensibilidad a la insulina, especialmente cuando se combina ejercicio dinámico y de resistencia. Recientemente nosotros⁶⁷, en un subanálisis del estudio ORIGIN^{68, 69}, demostramos que en pacientes prediabéticos y con DM2, la cantidad de masa muscular evaluada por la fuerza de empuñadura (*hand grip*) es el parámetro que mejor se asocia con la presencia de desenlaces cardiovasculares, lo cual hace de este sencillo test un predictor de dichos eventos en estos

pacientes. Además, en niños colombianos mostramos⁷⁰ que a menores valores de fuerza de empuñadura existen mayores valores del índice de riesgo metabólico, un indicador de RI e inflamación de bajo grado, que incluye los clásicos factores de riesgo cardiometabólicos (sobrepeso, obesidad, aumento de presión arterial, alteración de lípidos).

En conclusión, el ejercicio tiene un papel crucial en la prevención y el tratamiento del SRI y debe ser siempre recomendado junto con la intervención nutricional y la terapia farmacológica. Las guías actuales recomiendan que un adulto sano acumule al menos 150 minutos por semana de ejercicio de moderada intensidad o 75 de ejercicio aeróbico de intensidad rigurosa. Es importante destacar que en este tiempo se debe incluir también la realización de ejercicio de resistencia durante 2 o 3 días por semana, lo que optimiza los beneficios del ejercicio⁷¹. Estas mismas recomendaciones se aplican a pacientes diabéticos y posiblemente a individuos con SRI^{72,73}. De acuerdo con lo revisado en otros capítulos de este libro, la RI se caracteriza por la incapacidad del músculo esquelético para cambiar la oxidación grasa por la oxidación de CH en respuesta a un aumento de CH en la dieta o por la disponibilidad de insulina. La principal función del músculo esquelético es la función motora, y es conocido que cuando el músculo se contrae durante el ejercicio se incrementa la generación de piruvato por el aumento de la degradación de glucógeno muscular y por la captación de glucosa de la sangre. El piruvato puede ser reducido a lactato al ser oxidado por el complejo de la piruvato-deshidrogenasa (PD) en la mitocondria para producir acetilCoA en una reacción irreversible, la cual es fundamental para aumentar el volumen de oxidación de la glucosa en respuesta al ejercicio y al estímulo de la insulina⁷⁴. Por tanto, la actividad de la PD en el músculo esquelético juega un papel importante en la regulación de la glucosa en todo el organismo. La activación de la PD del músculo es la herramienta más importante para la oxidación de la glucosa. Se ha demostrado que la disponibilidad del piruvato no es importante para la activación de la PD durante el ejercicio, y se ha sugerido que la liberación de calcio es el más importante activador fisiológico de aquella en la misma situación. De acuerdo con lo discutido anteriormente, la respuesta a la insulina está bloqueada en el SRI y la DM2. En consecuencia, lo recomendable es el uso de ejercicio concéntrico corto, repetitivo y crónico, que se traduce idealmente en un entrenamiento de alta intensidad, el cual debe realizarse bajo un estricto control clínico personalizado, que considere un detallado monitoreo del nivel de glicemia, la presencia de isquemia miocárdica silente, de úlceras en los pies, etc. Este tipo de ejercicio debe realizarse en combinación con ejercicio de resistencia que permita aumentar la masa muscular y, en consecuencia, la utilización de glucosa. Creemos que este tipo de actividad física debe ser la norma para mejorar la sensibilidad a la insulina en pacientes con SRI, SM y DM2^{75, 76}.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Sin duda, la prevención y el tratamiento del SRI requiere cambios terapéuticos en los hábitos de vida, los cuales incluyen pérdida de peso, aumento en la actividad física y una dieta saludable. Sin embargo, en la mayoría de pacientes no se logra controlar el SRI y el SM solamente con las modificaciones en los hábitos de vida, por lo que es necesario el uso de medicamentos dirigidos a mejorar la sensibilidad a la insulina y a contribuir en la pérdida de peso. Aquellos individuos que presentan como expresión del SRI una tolerancia a la glucosa alterada (TGA), la que comprende la glucosa en ayunas alterada (GAA) con cifras de glucemia entre 100 y 125 mg/dl y/o un test de carga oral a la glucosa (TTOG) con cifras de glucemia 2 horas postcarga entre 140 y 199 mg/dl, son sujetos que ya tienen con anterioridad una pérdida sustancial de la función de la célula β pancreática, evaluada por la determinación de la secreción a la insulina y/o por aumentados indicadores de resistencia a ella. Hasta el momento no existe un punto de corte universal para un indicador de RI que permita discriminar a un individuo con SRI de uno normal o de uno con DM2. Además, los criterios diagnósticos de los indicadores de RI como el índice HOMA son arbitrarios, por lo que la RI debe ser considerada como una variable de riesgo continua al igual que la presión sanguínea, los lípidos y el tabaquismo⁷⁷. Además, hemos propuesto la existencia de diferencias regionales en la sensibilidad para desarrollar RI,

inflamación de bajo grado y SM en diferentes poblaciones, dependiendo del tiempo de exposición a los hábitos de vida occidentales^{20, 21, 78, 79}. Es importante destacar que en nuestra población, especialmente en jóvenes adultos con obesidad abdominal y en niños obesos, es posible que existan otras manifestaciones del SRI, como HGNA, antes de que se manifiesten alteraciones en los niveles de glucemia de acuerdo con los puntos de corte actualmente aceptados como universales⁴⁰. En soporte de esta propuesta, demostramos que la hiperinsulinemia y el bajo nivel socioeconómico son los únicos factores de riesgo que, luego del análisis multivariado, son capaces de predecir la presentación de un nuevo evento CV en pacientes que mostraron previamente un IAM⁸⁰. También demostramos que el 39 % de los pacientes colombo-ecuatorianos que presentaron un primer IAM tenían TGA y que el 18 % eran diabéticos conocidos. Asimismo, en el 14 % se hizo el diagnóstico de DM2 durante la recuperación del IAM, y apenas el 29 % tenía la glucosa normal^{81, 82}. En realidad, el riesgo de ECV parece aumentar como una función lineal de los niveles sanguíneos de glucosa y de HbA1C, inclusive dentro de rangos actualmente considerados como prediabetes o de TGA⁸³. Una gran parte del riesgo aumentado de ECV en los pacientes con SRI puede deberse a los efectos adversos de la RI, especialmente relacionados con el transporte de ácidos grasos al hígado, así como con el subsecuente aumento en las concentraciones séricas de triglicéridos, VLDL, LDL y apolipoproteína B (Apo B)^{84, 85}. También con los efectos en el tono vascular que predispone a hipertensión, a inflamación de bajo grado asociada a obesidad abdominal (OA), y a alteraciones en el balance adiponectina/leptina/angiotensina.

A continuación revisaremos las intervenciones farmacológicas que se han mostrado útiles en el manejo del SRI:

Metformina

Con los antecedentes expuestos, lo más apropiado es la intervención farmacológica temprana en individuos con OA antes de que desarrollen SRI y TGA, especialmente en poblaciones como las nuestras, que se encuentran en plena transición hacia los hábitos de vida occidental. Esto junto con una agresiva intervención de dieta saludable, pérdida de peso y ejercicio, la metformina se ha mostrado útil para prevenir los efectos adversos de la OA en la RI, en el desarrollo de DM2 y en la evolución a ECV. El reto es identificar a tiempo a la población en riesgo, mejorar la relación de riesgo-beneficio de la terapia farmacológica y determinar el número de individuos que necesitan la terapia preventiva. Hace algunos años realizamos un análisis²⁵ de los resultados de tres estudios dirigidos a evaluar la eficacia de medidas de intervención para prevenir la DM2. Estos estudios fueron financiados por los sistemas de ciencia y tecnología y no por la industria farmacéutica. Incluyeron individuos con TAG, en quienes se evaluó las diferentes intervenciones que para ese momento habían sido propuestas como posibles herramientas para la prevención de nuevos casos de DM2⁸⁶⁻⁸⁸. Así, la tasa de progresión de prediabetes a diabetes fue de 18.3 % por año en los individuos incluidos en el *Indian Diabetes Prevention Program* (IDPP)⁸⁶, cifra significativamente mayor al 6 % por año observado en la población finlandesa incluida en el *Diabetes Prevention Study* (DPS)⁸⁷ o al 11 % por año en la población norteamericana incluida en el *Diabetes Prevention Program* (DPP)⁸⁸. Además, la metformina en menores dosis (500 mg/día) en el IDPP fue efectiva para reducir la tasa de progresión de TGA a diabetes, con una reducción absoluta de 14.5 %, la cual fue el doble que la observada en el DPP, en el que 1700 mg/día de metformina llevó a una reducción del 7.2 % de nuevos casos de DM2. Esta diferencia se tradujo en el menor número necesario a tratar para prevenir un nuevo caso de DM2, el cual fue de 6.9 en el IDPP y de 13.9 en el DPP. En la tabla 1 se detallan los resultados de estos tres estudios que demuestran claramente la mayor sensibilidad de la población de un país de bajos ingresos para desarrollar DM2. A pesar de que los individuos del IDPP presentaron menores niveles de OA, ellos fueron más jóvenes y presentaron valores de glucemia en ayunas menores de 100 mg/dl, y solo fueron incluidos por la respuesta alterada a la sobrecarga de glucosa. En estos individuos el efecto beneficioso de la metformina en menores dosis fue mayor en la prevención de nuevos casos de DM2.

Tabla 1. Características basales de los sujetos incluidos en los ensayos clínicos

Características	DPP			IDPP			DPS	
	Placebo (n = 1082)	Metformina (n = 1073)	Estilo de vida (n = 1079)	Control (n = 136)	Metformina (n = 133)	Estilo de vida (n = 133)	Control (n = 257)	Estilo de vida (n = 265)
Sexo								
Masculino	335	363	345	104	104	107	81	91
Femenino	747	710	734	32	29	26	176	174
Edad (años)	50.3±10.4	50.9±10.3	50.6±11.3	45.2±5.7	45.9±5.9	46.1±5.7	55±7	55±7
BMI (kg/m ²)	34.2±6.7	33.9±6.6	33.9±6.8	26.3±3.7	25.6±3.7	25.7±3.3	31.0±4.5	31.3±4.6
Circunferencia de cintura (cm)	105.2±14.3	104.9±14.4	105.1±14.8	90.8±7.5	89.7±9.5	89.0±7.9	100.5±10.9	102.0±11.0
Glucosa en plasma (mg/dl)								
Ayuno	106.7±8.4	106.5±8.5	106.3±8.1	99.1±14.4	97.3±14.4	97.3±12.6	110±13	109±14
2h OGTT	164.5±17.1	165.5±17.2	164.4±16.8	155.0±12.6	153.2±12.6	153.2±12.6	159±26	159±27

Si bien hasta el momento en Latinoamérica no tenemos un estudio similar al DPP o al IDPP, observaciones empíricas de la práctica clínica diaria sugieren que en la población de los países andinos se consigue un adecuado control de la glicemia en pacientes con diagnóstico reciente de DM2 con menores dosis de metformina que lo que se reporta en la literatura en pacientes anglosajones o de países de altos ingresos económicos. Esto, junto con la demostración de que nuestra población tiene una aumentada sensibilidad para desarrollar RI e inflamación de bajo grado a niveles de adiposidad visceral similares a la observada en la población de la India⁸⁹⁻⁹⁴, abre la posibilidad de que los resultados del IDPP podrían eventualmente ser extrapolables a nuestra población. En realidad, en Latinoamérica aparece como una urgente necesidad la realización de un estudio de prevención de DM2 con metformina en pacientes con TGA. Algunos años atrás iniciamos gestiones para concretar el denominado “Estudio Colombiano para la Prevención de la DM2” (ECOPRED), el cual desafortunadamente, y a pesar del interés despertado en la comunidad médico-científica, no ha logrado ser financiado por organismos gubernamentales o por la industria farmacéutica. Sin embargo, hoy, a la luz de los nuevos conocimientos, es necesario que se realice no solo en Colombia, sino en toda Latinoamérica. Esto es así porque, en caso de demostrarse que el tratamiento con metformina a pacientes latinoamericanos con SRI tiene similares resultados que los del IDPP en términos de número de pacientes a tratar para prevenir un nuevo caso de DM2, ello posibilitaría el desarrollo de programas que a corto plazo permitirían combatir la epidemia de DM2 que se observa en Latinoamérica. Este estudio también deberá determinar si el tratamiento de la OA y la TGA con metformina es útil no solo para prevenir los nuevos casos de DM2, sino también para reducir la morbi-mortalidad CV.

El protocolo debe contemplar los siguientes puntos:

1. Prevención primordial de las determinantes de RI y, consecuentemente de DM2, como producto de una agresiva y temprana intervención con metformina para mejorar la RI y evitar la ganancia de peso a través de la complementación dietética y ejercicio.
2. Evaluar el impacto de metformina en los niveles de insulina en ayunas, triglicéridos, HDL, índice HOMA, relación cintura-cadera, presión arterial, transaminasas hepáticas y ecografía abdominal, para determinar prevalencia de HGNA y evaluar el impacto de las intervenciones.

La metformina es una biguanida que reduce la producción hepática de glucosa y causa una moderada pérdida de peso. En el DPP se utilizó una dosis de 850 mg dos veces al día y redujo en 31 % la progresión de prediabetes a diabetes en relación con el grupo que recibió placebo. En la población norteamericana la metformina fue particularmente efectiva en la prevención de los nuevos casos de DM2 entre los adultos jóvenes, en aquellos con un IMC mayor de 35 y en mujeres con historia de diabetes gestacional (DMG).

Además, después de un periodo corto de suspensión del medicamento, el efecto beneficioso de la metformina se redujo en 25 %⁹⁵. Interesantemente, la pérdida moderada de peso asociada a la utilización de metformina se mantuvo durante los diez años de seguimiento del *DPP Outcomes Study*, el cual demostró una reducción persistente del 18 % en la progresión de prediabetes a DM2 en relación con el placebo⁹⁶. En general, en este estudio la metformina fue bien tolerada, a pesar de que 29 % de los pacientes no cumplieron con la meta de tomar más del 80 % del medicamento durante todo el tiempo del estudio. Los efectos no deseables se relacionan con alteraciones gastrointestinales como náusea, vómito, meteorismo, las cuales se presentan en menor proporción con la utilización de presentaciones galénicas como la metformina XR de liberación controlada. El IDPP utilizó una dosis menor de metformina (250 mg dos veces/día) y produjo una reducción del 26 % en la incidencia de nuevos casos de DM2. Este estudio demostró que la combinación de metformina más cambios de hábitos de vida en la población de un país de bajos ingresos, no tiene ningún efecto beneficioso adicional al observado en el grupo que solamente recibió metformina.

Mientras no dispongamos de los resultados del estudio propuesto, parece prudente que en la población de Latinoamérica se acoja la recomendación de identificar tempranamente a pacientes con OA y TGA, a quienes se debe prescribir metformina en dosis de 500 a 1700 mg/día, e insistir en los cambios terapéuticos en los hábitos de vida. Esta conducta con certeza contribuirá a disminuir la RI, la progresión de la prediabetes a diabetes y a controlar la ganancia de peso, y posiblemente a coadyuvar en el control de la presión sanguínea y la dislipidemia característica del SRI (triglicéridos elevados y HDL disminuida), así como a controlar la progresión del HGNA y prevenir la morbi-mortalidad por ECV⁹⁷⁻⁹⁹.

Tiazolidinedionas

El receptor activado del proliferador del peroxisoma (PPAR) es una subfamilia de los receptores de hormonas nucleares que actúan como factores de transcripción activados por el ligante para regular varios procesos biológicos. El PPAR representa a un grupo de tres receptores (α , β , γ). Todos ellos controlan y regulan la expresión de un gran número de genes envueltos en la regulación del metabolismo intermediario de la glucosa y los lípidos, así como de la homeostasis, la adipogénesis, la sensibilidad a la insulina, la respuesta inmune y del crecimiento y diferenciación celular^{100, 101}.

Los factores de riesgo del SRI asociados a la OA que se caracteriza por infiltración de macrófagos activados en el tejido adiposo y en el hígado, pueden ser tratados con agonistas de los PPAR¹⁰², ya que la inflamación de bajo grado que caracteriza a la OA es el punto crucial que explica la interrelación entre lo que comemos y los sistemas metabólico e inmune, los cuales son regulados por los PPAR¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Las tiazolidinedionas son agonistas de los PPAR gamma que han sido evaluados en diferentes estudios clínicos para determinar el impacto en el SRI y en la prevención de la DM2. Estos fármacos mejoran la sensibilidad a la insulina a pesar de que producen aumento de peso. La troglitazona, que fue sacada del mercado debido a sus efectos tóxicos en el hígado, fue utilizada en el DPP y en el estudio *Troglitazone in the Prevention of Diabetes* (TRIPOD), el cual incluyó a mujeres con antecedentes de DMG¹⁰⁶. La pioglitazona fue utilizada para continuar la terapia en el TRIPOD¹⁰⁷ y en el estudio *Actos Now for the Prevention of Diabetes trial* (ACTNOW Trial)¹⁰⁸. La rosiglitazona fue utilizada en el estudio *Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication* (DREAM), el cual fue un ensayo con un diseño factorial¹⁰⁹. También se utilizó rosiglitazona en combinación con metformina en el estudio *Canadian Normoglycemia Outcomes Evolution* (CANOE)¹¹⁰. En todos estos estudios se demostró una significativa reducción en los

nuevos casos de DM2. Desafortunadamente, el alto porcentaje de eventos secundarios observados, tales como anomalías hepáticas, fracturas óseas, falla cardíaca congestiva y los altos costos de estos medicamentos, son serios limitantes que determinan que no sean considerados como fármacos de primera línea para tratar el SRI en la perspectiva de prevenir la progresión a DM2¹¹¹.

Inhibidores de enzimas intestinales

Otra estrategia utilizada para el tratamiento del SRI y la prevención de nuevos casos de DM2 ha sido la utilización de fármacos que producen inhibición de la actividad enzimática de la lipasa y de la α -glucosidasa, los cuales, actuando en el intestino, llevan a mala absorción de grasas y CH. Así, la acarbosa, un inhibidor de la α -glucosidasa, demostró que es útil para reducir en 25 % la incidencia de nuevos casos de DM2 en el *Study to Prevent Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM)*¹¹², y también se observaron efectos sugestivos de un beneficio en la prevención de eventos CV¹¹³. Sin embargo, el uso de acarbosa se asoció con una alta tasa de suspensión del medicamento debido a la intolerancia gastrointestinal que produce, lo que, desde luego, afectó la adecuada interpretación de los resultados de estos estudios. Además, la pérdida de eficacia después de un corto periodo de suspensión del medicamento debido a los efectos adversos gastrointestinales, hace que esta intervención sea poco utilizada para el tratamiento de una situación crónica como es el SRI.

El orlistat bloquea la acción de la lipasa, lo cual ocasiona mala absorción intestinal de las grasas, lo que produce pérdida de peso debido a la importante esteatorrea que ocasiona. Y este efecto desagradable se constituye en la principal molestia y ocasiona un bajo nivel de adherencia a este tratamiento¹¹⁴.

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS

En los últimos años la cirugía antiobesidad ha tenido un gran desarrollo en el tratamiento de la obesidad mórbida. La cirugía bariátrica ocasiona una importante pérdida de peso, ya que limita la ingesta calórica por la obstrucción mecánica que ocasiona o por impedir la normal absorción de alimentos a través del *by-pass* intestinal. Pero esta intervención también resulta en un significativo aumento del péptido semejante al glucagón tipo 1, antes de que se produzca la pérdida de peso, lo que resulta en una reversión de la TGA en 78 % de los pacientes con DM2 y en 98 % de los pacientes con SRI¹¹⁵. Estos resultados fueron posteriormente confirmados en el estudio *Swedish Obese Subjects Study*¹¹⁶, el cual demostró que la intervención quirúrgica produjo un 75 % de reducción en el riesgo relativo de desarrollar DM2 en relación con los controles durante un seguimiento de diez años. La complejidad de la intervención, los costos, los efectos mórbidos secundarios y el alto porcentaje de individuos que recuperan el peso, son limitantes importantes de esta intervención para tratar el SRI.

COSTO-BENEFICIO DEL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Recientemente Herman¹¹⁷ realizó una interesante revisión sobre los aspectos económicos de la prevención de la DM2 utilizando datos epidemiológicos de los Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.) y de los estudios de prevención de DM2 conducidos mayoritariamente en países de altos ingresos económicos. Revisaremos brevemente estos aspectos, los cuales, aunque están fuera del contexto latinoamericano, son útiles como guía de discusión y fueron argumentos que utilizamos para justificar la creación de una clínica de síndrome metabólico, prediabetes y diabetes en nuestra institución.

En EE. UU., el costo de los cuidados médicos a pacientes con DM2 aumentó de un billón de dólares por año en 1970 a 116 billones por año en 2007. El costo anual por cada diabético fue de 11700 dólares, mientras que el costo para un individuo no diabético fue de 2900 dólares^{118, 119}. En EE. UU. se calcula que uno de cada tres individuos nacidos actualmente desarrollarán DM2 a lo largo de su existencia¹²⁰, motivo por el

cual se han implementado medidas para estimular dietas saludables, actividad física y mantener un peso corporal adecuado, especialmente entre niños y adolescentes, en la perspectiva de evitar la epidemia de DM2 y de ECV¹²¹. Sin embargo, los resultados de un gran ensayo clínico reciente, basado en programas con intervenciones en el ámbito de las escuelas cambiando las prácticas alimentarias, implementando la actividad física en gimnasios y con soporte para implementar cambios comportamentales en casa, tuvo solo un modesto efecto en los factores de riesgo para DM2¹²². Herman¹¹⁷ concluye en la necesidad de identificar a individuos con alto riesgo para desarrollar DM2, lo cual significa identificar individuos con SRI²⁰ a través de la detección de TGA o HbA1c elevada en los que presentan OA. Ello indica mayor riesgo de DM2, por lo que se deben implementar inmediatamente en ellos intervenciones dirigidas a cambiar sus hábitos de vida y a utilizar medicamentos como la metformina.

La justificación económica de esto la da Herman¹¹⁷, quien sostiene que los individuos con SRI comparados con controles pareados por edad y sexo incrementan en 53 % los costos del cuidado médico durante varios años antes de que se realice el diagnóstico de DM2 tanto de modo ambulatorio como en hospitalización¹²³. De esta manera, cita un estudio que comparó los costos de cuidados en salud en pacientes con GAA o TGA o con ambas alteraciones, en relación con pacientes con glucosa normal, y demostró un significativo incremento en los costos, los cuales aumentaron anualmente hasta en 1900 dólares en pacientes con complicaciones microvasculares y hasta en 3900 en aquellos con complicaciones macrovasculares ajustando por edad y sexo¹²⁴. Estos datos han sido confirmados por otros estudios que han demostrado, además, que los costos de medicamentos para el tratamiento de las complicaciones asociadas a la DM2, como hipertensión arterial, dislipidemia, o los costos en especialistas como nefrólogos y cardiólogos, incrementan en 360% los gastos médicos¹²⁵. Si el continuo de las complicaciones de la DM2 no se detiene y el paciente llega a complicaciones en la función renal que necesita de diálisis, entonces el costo aumenta hasta en 771 %¹²⁶. El grupo de Herman¹²⁷ ha creado un modelo que permite de manera transversal estimar los costos anuales de cuidado en salud en EE. UU. de un individuo con TGA, con DM2 sin complicaciones y con DM2 con complicaciones y diversas morbilidades. El costo de tratar a un sujeto con TAG es de 1400 dólares, lo cual se incrementa a 1900 en un DM2 no complicado y tratado con monoterapia. Asimismo, aumenta a 2200 si presenta microalbuminuria; a 2700 si además es hipertenso, y a 4600 si ya presenta angina. El costo se incrementa también con la duración de la DM2¹²⁸ y con la aparición de las complicaciones micro- y macrovasculares de la enfermedad.

Además, se ha demostrado que la calidad de vida de los individuos, evaluada por la escala de utilidad de salud, en la cual un resultado de 1 significa perfecta salud, y 0 muerte, disminuye progresivamente conforme el continuo de tolerancia normal a la glucosa progresa a TAG, a DM2 no complicada y a DM2 con complicaciones. También se ha demostrado que, conforme aumenta el IMC, disminuye la calidad de vida¹²⁹⁻¹³¹. Por tanto, las intervenciones dirigidas a prevenir o retardar el desarrollo de la DM2 tienen el potencial no solo de reducir el creciente gasto financiero que significa el tratamiento de la DM2 y sus complicaciones, y que podrían quebrar los débiles presupuestos destinados a la salud en países como los latinoamericanos, sino también de prevenir un deterioro en la calidad de vida de un importante porcentaje de la población.

En cuanto se refiere al análisis de costo-utilidad de programas para tratar el SRI y prevenir nuevos casos de DM2, se han realizado varios subanálisis de los clásicos ensayos clínicos dirigidos a la prevención de la DM2 a través de cambios en los estilos de vida y/o con la utilización de medicamentos, principalmente de metformina¹³²⁻¹³⁹. Así, la intervención con cambios en los estilos de vida en el DPP costó 1400 dólares por persona durante el primer año y disminuyó a 700 dólares por año por persona en los años subsiguientes. El costo de la metformina en la dosis utilizada en el DPP (1700 mg/día) fue de aproximadamente 300 dólares por persona por año, mientras que el costo de la acarbosa en el STOP-NIDDM fue de aproximadamente de 1400 dólares por persona y por año, y de 2000 dólares por persona y por año en el DREAM que utilizó rosiglitazona.

En la tabla 2 se presenta el análisis financiero realizado en nuestra institución y que llevó a la creación de la Clínica de Síndrome Metabólico, Prediabetes y Diabetes. Si bien este análisis hace mención únicamente a la prevención de nuevos casos de DM2, también se consideró el análisis de costo-utilidad del tratamiento temprano y agresivo de los otros componentes del SRI, como obesidad abdominal, HGNA, hipertensión y dislipidemia.

Para este análisis se utilizaron los resultados del IDPP en cuanto a la dosis diaria de metformina de 500 mg/día y a una necesidad de tratar siete sujetos con prediabetes para prevenir anualmente un nuevo caso de diabetes.

Tabla 2. Costos aproximados en Colombia de tratar a un paciente con TGA para prevenir un nuevo caso de DM2

Costos (U\$/TRM: 2000 pesos colombianos)	Manejo clínico	Medicamentos	Costo mensual	Costo anual
Prediabetes	632	194	69	826
Diabetes				
MTF + GMP	1.304	651	163	1.955
MTF + DPP4	1.304	887	183	2.191
MTP + INSUL	1.304	1.726	253	3.030
Diálisis	18.813	1.726	1.712	20.539

Tarifas Clínica Síndrome Metabólico, Prediabetes y Diabetes FOSCAL, 2013.

MTF: Metformina; GMP: Glimpiride; DPP4: Sitagliptina; INSUL: Insulina glargina.

Este análisis presupuestario no incluye costos marginales y gastos de bolsillo.

El costo proyectado del tratamiento de siete pacientes prediabéticos con metformina 500 mg/día evitará el costo de tratar a un paciente diabético no complicado con MTF + GMP, recuperando la inversión luego de 2.89 años, con MTF + DPP4 luego de 2.64 años y con MTF + INSUL luego de 1.91 años. Es decir, luego de aproximadamente 2.3 años de prevención primordial se recuperará la inversión de manejar oportunamente al paciente con SRI y de ahí para adelante el ahorro de recursos es progresivamente creciente. A largo plazo, la inversión inicial resulta muy rentable, pues no solo evita el costo del tratamiento del paciente con DM2 no complicada, sino también los enormes costos económicos y sociales de las complicaciones micro- y macrovasculares, así como los costos relacionados con atenciones de urgencias y hospitalizaciones asociadas con la progresión de la enfermedad. Es importante resaltar que el tratamiento de un paciente con SRI podría evitar el manejo de 3.67 pacientes complicados que reciben hemodiálisis de acuerdo con su estado clínico.

CONCLUSIONES

De acuerdo con la revisión realizada anteriormente, y mientras no dispongamos de los resultados del estudio propuesto a lo largo del desarrollo de este capítulo, parece prudente que en la población de Latinoamérica se acoja la recomendación de identificar tempranamente a pacientes con OA y TGA, a quienes se debe prescribir metformina en dosis de 500 a 1700 mg/día e insistir en los cambios terapéuticos en los hábitos de vida. Esto contribuirá a disminuir la RI y la progresión de la prediabetes a diabetes. Igualmente a controlar la ganancia de peso y, posiblemente, a coadyuvar en el control de la presión sanguínea y la dislipidemia característica del SRI (triglicéridos elevados y HDL disminuida). Asimismo, ayudará a controlar la progresión del

HGNA y a prevenir la morbi-mortalidad por ECV. En realidad, los análisis de costo-utilidad realizados en los países desarrollados son aplicables a nuestra realidad. Inclusive existe la posibilidad de que el costo-utilidad pueda llegar a ser superior en nuestro medio, aunque esta es una afirmación que necesita ser estudiada.

Hasta el momento, podemos decir que los cambios en los estilos de vida son imprescindibles para el manejo del SRI, ya que directamente mejoran la calidad de vida y previenen o retardan el deterioro de esta. Asimismo, evitan los costos asociados al tratamiento de la DM2 y sus complicaciones. El manejo con metformina y acarbosa son también efectivos para prevenir o retardar la aparición de nuevos casos de DM2, así como para prevenir el deterioro de la calidad de vida y menorar los costos del tratamiento de esta enfermedad y sus complicaciones.

Por lo tanto, desde el punto de vista clínico es recomendable la identificación temprana del sujeto con SRI y la instauración inmediata del manejo a través de cambios en los hábitos de vida y la aplicación de metformina y acarbosa, intervenciones que son costo efectivas.

Desde el punto de vista de la salud pública, los sistemas de salud de nuestros países deberían implementar estas medidas en los grupos poblacionales detectados como de alto riesgo.

Referencias bibliográficas:

1. American Diabetes Association. Prevention and management of diabetes complications. Alexandria, Va, USA: America Diabetes Association; 2013.
2. García R, Rincón M, Arenas W, Silva S, Reyes L, Ruiz S, Ramírez F, Camacho P, Luengas C, Saabi J, Balestrini S, Morillo C, López-Jaramillo P. Hyperinsulinemia is a predictor of new cardiovascular events in Colombia patients with a first myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2011; 148: 85-90.
3. Rewers M, Zaccaro D, D'agostino R, Haffener S, Saad M, Selby J, Bergman R, Savage P. Insulin resistance atherosclerosis study investigators. Insulin sensitivity, insulinemia and coronary artery disease: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care.* 2004; 27: 781-787.
4. Eschwege E, Richard J, Thibault N, Ducimetiere P, Warnet J, Claude J, Rosselin G. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris prospective study ten years later. *Horm Metab Res.Suppl.* 1985; 15: 41-46.
5. Després J, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais G, Moorjani S, Lupien P. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1996; 334: 952-957.
6. Yarnell J, Sweetham P, Marks V, Teale J, Bolton C. Insulin in ischemic heart disease: are associations explained by triglyceride concentrations? The Caerphilly prospective study. *Br Heart J.* 1994; 71:293-296.
7. Pyörälä M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyörälä K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 538-544.
8. Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard J, Claude J, Rosselin T. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia.* 1980; 19: 205-210.
9. Yanase M, Takatsu F, Tagawa T, Kato T, Arai K, Koyasu M, Horibe H, Nomoto S, Takemoto K, Shimizu S, Watarai M. Insulin resistance and fasting hyperinsulinemia are risk factors for new cardiovascular events in patients with prior coronary artery disease and normal glucose tolerance. *Circ J.* 2004; 68: 47-52.
10. Nestel P. Nutritional aspects in the causation and management of the metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 33: 483-492.
11. Riccardi G, Rivellese A. Dietary treatment of the metabolic syndrome. The optimal diet. *Br J Nutr.* 2000; 83 (Suppl 1): S143-S148.
12. Bantle J, Wylie-Rosett J, Albright A, Apovian C, Clark N, Franz M, Hoogwerf B, Lichtenstein A, Mayer-Davis E, Mooradian A, Wheeler M. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2008; 31 (Suppl 1): S61-S78.
13. Wheeler M, Dunbar S, Jaacks L, Karmally W, Mayer-Davis E, Wylie-Rosett J, Yancy W Jr. Macronutrients, food groups and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care.* 2012; 35: 434-445.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care.* 2013; 36: S11-S66.
15. López-Jaramillo P, Sánchez R, Díaz M, Cobos L, Bryce A, Parra-Carrillo J, Lizcano F, Lanas F, Sinay I, Sierra I, Peñaherrera E, Bendersky M, Schmid H, Botero R, Urina M, Lara J, Foss M, Márquez G, Harrap S, Ramírez A, Zanchetti A. On Behalf of the Latin America Expert Group. Latin America consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *J Hyperten.* 2013; 31: 223-238.
16. Espósito K, Maiorino M, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, Petrizzo M, Saccomanno F, Beneduce F, Ceriello A, Giugliano D. Effects of a mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 306-314.

17. Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Boden G. Effect of high protein vs high carbohydrate intake on insulin sensitivity, body weight, hemoglobin A1C and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc.* 2005; 105: 573-580.
18. Davis N, Tomuta N, Schechter C, Isasi C, Segal-Isaacson C, Stein D, Zonszein J, Wylie-Rosett J. Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1147-1152.
19. Castañeda-González L, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Effects of low carbohydrate diets on weight and glycemic control among type 2 diabetes individuals: a systemic review of RCT greater than 12 weeks. *Nutr Hosp.* 2001; 26: 1270-1276.
20. López-Jaramillo P, Rey J, Gómez-Arbeláez D, Rodríguez Y, López-López J. Combatir la epidemia de diabetes mellitus tipo 2 en Latinoamérica: características especiales que demandan acciones innovadoras. *Clin Invest Arterioscl.* 2011; 23: 90-99.
21. López-Jaramillo P, Lahera V, López-López J. Epidemic of cardiometabolic diseases: A Latin American point of view. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2011; 5:119-131.
22. López-Jaramillo P, López-López J. Fetal programming and cardiometabolic diseases: the role of angiotensin II and inflammation. *Clin Invest Arterioscl.* 2010; 22 (Suppl 2): 37-40.
23. Rueda-Clausen C, Lahera V, Calderón J, Bolívar I, Castillo V, Gutiérrez M, Carreno M, Oubina M, Cachofeiro V, López-Jaramillo P. The presence of abdominal obesity is associated with changes in vascular function independently of other cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol.* 2010; 139: 32-41.
24. López-Jaramillo P. Cardiometabolic diseases in Latin America: the role of fetal programming in response to maternal malnutrition. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62: 670-676.
25. López-Jaramillo P. Defining the research priorities to fight the burden of cardiovascular diseases in Latin America. *J Hypertens.* 2008; 26: 1886-1889.
26. López-Jaramillo P, Silva S, Rodríguez Salamanca N, Duran A, Mosquera W, Castillo V. Are Nutrition-Induced Epigenetic Changes the Link Between Socioeconomic Pathology and Cardiovascular Diseases? *Am J Ther.* 2008; 15: 362-372.
27. Rueda-Clausen C, Silva F, López-Jaramillo P. Epidemic of obesity and overweight in Latin America and the Caribbean. *Int J Cardiol.* 2008; 125: 111-112.
28. López-Jaramillo P, Pradilla L, Castillo V, Lahera V. Socioeconomical pathology as determinant of regional differences in the prevalence of metabolic syndrome and pregnancy-induced hypertension. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 168-178.
29. Hales C, Barker D, Clark P, Cox L, Fall C, Osmond C, Winter P. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991; 303: 1019-1022.
30. Hales C, Barker D. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1991; 35: 595-601.
31. Barker D, Hales C, Fau C, Osmond C, Phipps K, Clark P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome x): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993; 36: 62-67.
32. Jenkins D, Jenkins A, Wolever T, Vuksan V, Rao A, Thompson L, Josse R. Low glycemic index: lente carbohydrates and physiological effects of altered food frequency. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59: 706S-709S.
33. Willet W, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(1): 274S-80S.
34. Hu F, Manson J, Stampfer M, Colditz G, Liu S, Solomon C, Willett W. Diet Lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001; 345: 790-797.
35. Salmeron J, Manson J, Stampfer M, Colditz G, Wing A, Willett W. Dietary fiber, glycemic load and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA.* 1997; 277: 472-477.

36. Schulze M, Liu S, Rimm E, Manson J, Willett W, Hu F. Glycemic index, glycemic load and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 348-356.
37. Salmerón J, Ascherio A, Rimm E, Colditz G, Spiegelman D, Jenkins D, Stampfer M, Wing A, Willett W. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care.* 1997; 20: 545-550.
38. Meyer K, Kushi L, Jacobs D Jr, Slavin J, Sellers T, Folsom A. Carbohydrates, dietary fiber and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 921-930.
39. Stevens J, Ahn K, Juhaeri, Houston D, Steffan L, Couper D. Dietary fiber intake and glycemic index and incidence of diabetes in African-American and white adults: the ARIC study. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1715-1721.
40. Pérez M, Gonzales L, Olarte R, Rodríguez N, Tabares M, Salazar J, Jaimes S, García R, López-Jaramillo P. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance in a young hispanic population. *Preventive Medicine.* 2011; 52: 174-177.
41. McCarthy E, Rinella M. The role of diet and nutrient composition in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Acad Nutr Diet.* 2012; 112: 401-409.
42. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol.* 2007; 47: 711-717.
43. Oddy W, Herbison C, Jacoby P, Ambrosini G, O'Sullivan T, Ayonrinde T, Olynyk J, Black L, Beilin L, Mori T, Hands B, Adams L. The western dietary pattern is prospectively associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescence. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 778-785.
44. Montonen J, Knekt P, Jarvinen R, Aroma A, Reunanen A. Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 622-629.
45. Pereira M, Jacobs D Jr, Pins J, Raatz S, Gross M, Slavin J, Seaquist E. Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 848-855.
46. McKeown N, Meigs J, Liu S, Wilson P, Jacques P. Whole-grain is favorably associated with metabolic risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 390-398.
47. Fung T, Hu F, Pereira M, Liu S, Stampfer M, Colditz G, Willett W. Whole-grain intake and risk of type 2 diabetes: a prospective study in men. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 535-540.
48. Ludwig D, Pereira M, Kroenke C. Dietary fiber, weight gain and cardiovascular risk factors in young adults. *JAMA.* 1999; 282: 1539-1546.
49. Ludwig D, Peterson K, Gortmaker S. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet.* 2001; 357: 505-508.
50. Berkey C, Rockett H, Field A, Gillman M, Colditz G. Sugar-added beverages adolescent weight change. *Obes Res.* 2004; 12: 778-788.
51. Schulza M, Manson J, Ludwig D, Colditz G, Stampfer M, Willett W, Hu F. Sugar-sweetened beverages, weight gain and indice of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA.* 2004; 292: 927-934.
52. Wu T, Giovannuci E, Pischon T. Fructose, glycemic, load and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1043-1049.
53. Rubio M, Ballesteros M, Moreno C. Nutritional treatment in the metabolic syndrome. En Serrano R. M, Caro J, Carraro R, Gutiérrez-Fuentes J. Madrid: Elsevier; 2005; chapter 26: 415-430.
54. Schwenke D. Insulin resistance, low-fat diets and lowcarbohydrate diets: time to test new menus. *Curr Opinlipidol.* 2005; 16: 55-60.

55. Sacks F, Svetkey L, Vollmer W. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to atop hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001; 344: 3-10.
56. Donovan D, Soloman C, Seely E. Effect of sodium intake on insulin sensitivity. *AM J Physiol.* 1993; 264: E730-734.
57. Mukamal K, Conigrave K, Mittleman M, Camargo C, Stampfer M, Willett W. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 2003; 348: 109-118.
58. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and treatment of High Blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA.* 2001; 285: 2486-2497.
59. Evert A, Boucher J, Cypress M, Dunbar S, Franz M, Mayer-Davis E, Neumiller J, Nwankwo R, Verdi C, Urbanski P, Yancy W Jr. American Diabetes Association. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36: 3821-3842.
60. Ash S, Reeves M, Yeo S, Morrison G, Carey D, Capra S. Effect of intensive dietetic interventions on weight and glycaemic control in overweight men with type II diabetes: a randomised trial. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27: 797-802.
61. Whelton S, Chin A, Xin X. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 493-503.
62. Cornelissen V, Fagard R. Effects of dynamic aerobic endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2005; 46(4): 667-675.
63. Kelley G, Kelly K. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Mens Health Gend.* 2006; 3(1): 61-70.
64. Thomas D, Eliot E, Naughton G. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3: CD002968.
65. Pattyn N, Cornelissen V, Eshghi S, Vanhees L. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Sports Med.* 2013 Feb; 43(2): 121-33.
66. Snowling N, Hopkins W. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2006; 29(11): 2518-2527.
67. López-Jaramillo P, Cohen D, Gómez-Arbelaez D, Gerstein H, Bosch J, Yusuf S. Handgrip strength predicts cardiovascular mortality: a subanalysis of the origin trial. *Diabetes.* 2013; 62 (Suppl 1): A367.
68. Origin Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012, 367(4): 309-319.
69. Origin trial Investigators. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012; 367(4): 309-318.
70. López-Jaramillo P, Gómez-Arbelaez D, Cohen D, Camacho P, Rincón-Romero K, Álvaro L, Pinzón S, Hormiga C, Rey J. Muscular Strength is Inversely Associated With blood pressure in Colombian children – The ACFIES Study. *J Hyperten.* 2013; 31: e-Suppl A, e168.
71. Garber C, Blissmer B, Deschenes M, Franklin B, Lamonte M, Lee I, Nieman D, Swain D. American college of sports medicine position stand: quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal and neuromotor fitness in apparently healthy adults – Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43: 1334-1359.
72. Colberg S, Albringht A, Blissmer B, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, Regensteiner J, Rubin R, Sigal R. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association-joint position statement. *Exercise and type 2 diabetes.* *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42: 2282-2303.

73. American Diabetes association: Standards of medical care in diabetes–2012. *Diabetes Care*. 2012; 35 (Suppl 1): S11-S63.
74. Constantin-Teodosiu D. Regulation of muscle pyruvate dehydrogenase complex in insulin resistance: effects of exercise and dichloroacetate. *Diabetes Metab J*. 2013 Oct.; 37(5): 301-314.
75. Haxhi J, Scotto di Palumbo A, Sacchetti M. Exercising for metabolic control: is timing important? *Ann Nutr Metab*. 2013; 62: 14-25.
76. Cornelissen V, Fagard R, Coeckelberghs E. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2011; 58: 950-958.
77. Yusuf S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F. For the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with AMI in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-952.
78. López-Jaramillo P, Camacho P, Forero-Naranjo L. The role of environment and epigenetics in hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013; 11: 1455-1457.
79. López-Jaramillo P, Velandia-Carrillo C, Álvarez-Camacho J, Cohen D, Sanchez-Solano T, Castillo-López G. Inflammation and hypertension: are there regional differences? *Int J Hyperten*. 2013, Article ID 492094, 12 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/492094>.
80. García R, Rincón M, Arenas W, Silvia S, Reyes L, Ruiz S, Ramírez F, Camacho P, Luengas C, Saaibi J, Balestrini S, Morillo C, López-Jaramillo P. Hyperinsulinemia is a predictor of new cardiovascular events in Colombian patients with a first myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2011; 148: 85-90.
81. López-Jaramillo P, Oubiña P, Valero S, Ballesteros S, Lahera V, Rodríguez Y, García R, Gómez-Arbelaes D. Aged garlic extract increases adiponectin levels in subjects with metabolic syndrome. *J Diab*. 2011; 3: 51.
82. Gómez-Arbelaes D, López-Jaramillo P. Mechanisms of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013; 310: 882-884.
83. Levitan E, Song Y, Ford E, Lui S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2147-2155.
84. Cohen J, Horton J, Hobbs H. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*. 2011; 332: 1519-1523.
85. Ndumele C, Nasir K, Conceicao R. Hepatic steatosis, obesity and the metabolic syndrome are independently and additively associated with increased systemic inflammation. *Arterioscler thromb Vasc Biol*. 2011; 31: 1927-1932.
86. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaska A, Vijay V. Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006; 49: 289-297.
87. Tuomilehto J, Lindstrom J, Erikson J, Valle T, Hamalainen H, Llanne-Parikka P. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343-1350.
88. Knowler W, Barrett-Connor E, Fowler S, Hamman R, Lachin J, Walker E. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.
89. García R, Pérez M, Mass R, Schwedhelm E, Boger R, López-Jaramillo P. Plasma Concentrations of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in metabolic syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2007; 17: 50-57.
90. López-Jaramillo P, Rueda-Clausen C, Silva F. The utility of different definitions of metabolic syndrome in Andean population. *Int J Cardiol*. 2007; 116: 421-422.

91. García R, Cifuentes A, Caballero R, Sánchez L, López-Jaramillo P. Proposal for an appropriate central obesity diagnosis in Latin American population. *Int J Cardiol.* 2005; 110: 263-264.
92. Pérez M, Casas J, Cubillos L, Serrano N, Silva F, Morillo C, López-Jaramillo P. Using waist circumference as screening tool to identify Colombian subjects at cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc prev Rehabil.* 2003; 10: 328-325.
93. López-Jaramillo P, García G, Camacho P, Herrera E, Castillo V. Interrelationship between body mass index, C-reactive protein and pressure in a Hispanic pediatric population. *Am J Hypertens.* 2008; 21: 527-532.
94. Rueda-Clausen C, López-Jaramillo P, Luengas C, Oubiña M, Cachofeiro V, Lahera V. Inflammation but not endothelial dysfunction is associated with the severity of coronary artery disease in dyslipidemic subjects. *Mediators Inflamm.* 2009; 2009: 469169.
95. Kuller L. Metformin use among individuals at risk for type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2012 (3): 265-73.
96. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009; 374: 1677-1686.
97. He H, Zhao Z, Chen J, Ni Y, Zhong J, Yan Z, Li Y, Liu D, Pletcher M, Zhu Z. Metformin-based treatment for obesity-related hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens.* 2012; 30: 1430-1439.
98. Cerezo C, Segura J, Prada M, Ruilope L. Guidelines updates in the treatment of obesity or metabolic syndrome and hypertension. *Curr Hypertens.* 2013; 15: 196-203.
99. Bacha F, Lee S, Gungor N, Arslanian S. From Pre-Diabetes to Type 2 Diabetes in Obese Youth: Pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation. *Diabetes Care.* 2010; 33: 2225-2231.
100. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocrine Reviews.* 1999; 20: 649-688.
101. Feige J, Gelman L, Michalik L, Desvergne B, Wahli W. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Prog Lipid Res.* 2006; 45: 120-159.
102. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature.* 2000; 405: 421-424.
103. Odegaard J, González R, Goforth M, Morel C, Subramanian V, Mukundan L, Red Eagle A, Vats D, Brombacher F, Ferrante A, Chawla A. Macrophage-specific PPAR gamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature.* 2007; 447: 1116-1120.
104. Hevener A, Olefsky J, Reichart D, Nquyen M, Bandyopadhyay G, Leung H, Watt M, Benner C, Febbraio M, Nquyen A, Folian B, Subramaniam S, González F, Glass C, Ricote M. Macrophage PPAR gamma is required for normal skeletal muscle and hepatic insulin sensitivity and full antidiabetic effects of thiazolidinediones. *J Clin Invest.* 2007; 117: 1658-1669.
105. Monsalve F, Pyarasani R, Delgado-López F, Moore-Carrasco R. Peroxisome proliferator-Activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: Article ID549627.
106. Buchanan T, Xiang A, Peters R, Kjos S, Marroquín A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis H, Azen S. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes.* 2002; 51: 2796-2803.
107. Xian A, Peters R, Kjos S, Marroquín A, Goico J, Ochoa C, Kawakubo M, Buchanan T. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes.* 2006; 55: 517-522.

108. DeFronzo R, Banerji M, Bray G, Buchanan T, Clement S, Henry R, Kitabchi A, Mudaliar S, Musi N, Rather R, Reaven P, Schwenke D, Stentz F, Tripathy D. Actos now for the prevention of diabetes (ACT NOW) study. *BMC Endocr Disord.* 2009; 29: 9-17.
109. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication), Trial Investigators Gerstein HC, Yusuf S et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368:1096-1105.
110. Zinman B, Harris S, Neuman J, Gerstein H, Retnakaran R, Raboud J, Qi Y, Hanley A. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. *Lancet.* 2010; 376: 103-111.
111. Rather R, Sathasivam A. Treatment recommendations for prediabetes. *Med Clin North Am.* 2011; 95: 385-395.
112. Chiasson J, Josse R, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002; 359: 2072-2077.
113. Chiasson J, Josse R, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP NIDDM trial. *JAMA.* 2003; 290: 486-494.
114. Torgerson J, Hauptman J, Boldrin M, Sjöström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004; 27: 155-161.
115. Pories W, MacDolnad K Jr, Flickinger E, Dohm G, Sinha M, Barakat H, May H, Khazanie P, Swanson M, Morgan E et al. Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann Surg.* 1992; 215: 633-642.
116. Sjöström L, Lindroos A, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström C, Sullivan M, Wedel H. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2683-2693.
117. Herman W. The economics of diabetes prevention. *Med Clin North Am.* 2011; 95: 373-384.
118. Herman W. The economics of diabetes mellitus. En: Davidson J, editor. *Clinical diabetes mellitus: a problem-oriented approach.* 3ª edición. New York: Thieme. p. 815-828, 2000.
119. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care.* 2008; 31: 596-615.
120. Narayan K, Boyle J, Thompson T, Sorensen S, Williamson D. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA.* 2003; 290: 1884-1890.
121. Goldman L, Cook E. The decline in ischemic heart disease mortality rates: an analysis of the comparative effects of medical interventions and changes in lifestyles. *Ann Intern Med.* 1984; 101: 825-836.
122. The HEALTHY Study Group, Foster G, Linder B, Baranowski T, Cooper D, Goldberg L, Harrell J, Kauffman F, Marcus M, Treviño R, Hirst K. A school-based intervention for diabetes risk reduction. *N Engl J Med.* 2010; 363: 443-453.
123. Nichols G, Glauber H, Brown J. Type 2 diabetes: incremental medical care costs during the 8 years preceding diagnosis. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1654-1659.
124. Nichols G, Arondekar B, Herman W. Medical care costs one year after identification of hyperglycemia below the threshold for diabetes. *Med Care.* 2008; 46: 287-292.
125. Nichols G, Arondekar B, Herman W. Complications of dysglycemia and medical costs associated with nondiabetic hyperglycemia. *Am J Manag Care.* 2008; 14: 791-798.

126. Brown J, Pedula K, Bakst A. The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1873-1880.
127. Brandle M, Zhou H, Smith B, Marriott D, Burke R, Tabaei B, Brown M, Herman W. The direct medical cost of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2300-2304.
128. Caro J, Ward A, O'Brien J. Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care.* 2002; 25: 476-481.
129. Anandacoomarasamy A, Caterson I, Leibman S, Smith G, Sambrook P, Francen M, Marzo L. Influence of BMI on health-related quality of life: comparison between an obese adult cohort and age-matched population norms. *Obesity.* 2009; 17: 2114-2118.
130. Sach T, Barton G, Doherty M, Muir K, Jenkinson C, Avery A. The relationship between body mass index and health-related quality of life: comparing the EQ-5D, EuroQol VAS and SF-6D. *Int J Obes.* 2007; 31: 189-196.
131. Lee A, Morgan C, Morrissey M, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Marin T, Currie C. Evaluation of the association between the EQ-5D (health-related utility) and body mass index (obesity) in hospital-treated people with type 1 diabetes, type 2 diabetes and with no diagnosed diabetes. *Diabet Med.* 2005; 22: 1482-1486.
132. Herman W, Hoerger T, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, Hamman R, Ackermann R, Engelgau M, Rather R. Diabetes Prevention Program Research Group. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 323-332.
133. Segal L, Dalton A, Richardson J. Cost-effectiveness of the primary prevention of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Health Promot Int.* 1998; 13: 197-209.
134. Palmer A, Roze S, Valentine W, Spinass G, Shaw J, Zimmet P. Intensive lifestyle changes or metformin in patients with impaired glucose tolerance: modeling the long-term health economic implications of the diabetes prevention program in Australia, France, Germany, Switzerland and the United Kingdom. *Clin Ther.* 2004; 26: 304-321.
135. Caro J, Getsios D, Caro I, Klittich W, O'Brien J. Economic evaluation of therapeutic interventions to prevent type 2 diabetes in Canada. *Diabet Med.* 2004; 21: 1229-1236.
136. Eddy D, Schlessinger L, Kahn R. Clinical outcomes and cost-effectiveness of strategies for managing people at high risk for diabetes. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 251-264.
137. Josse R, McGuire A, Saal G. A review of the economic evidence for acarbose in the prevention of diabetes and cardiovascular events in individuals with impaired glucose tolerance. *Int J Clin Pract.* 2006; 60: 847-855.
138. Icks A, Rathmann W, Haastert B, Gandjour A, Holle R, John J, Giani G. (KORA Study Group). Clinical and cost-effectiveness of primary prevention of type 2 diabetes in a 'real world' routine healthcare setting: model based on the KORA survey 2000. *Diabet Med.* 2007; 24: 473-480.
139. Herman W, Brandle M, Zhang P, Williamson D, Matulik M, Rather R, Lachin J, Engelgau M. Diabetes Prevention Program Research Group. Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care.* 2003; 26: 36-47.

El libro de RESISTENCIA A LA INSULINA
se terminó de imprimir en el mes de Diciembre de 2015
en los talleres gráficos de PERU OFFSET EDITORES E.I.R.L.,
Jr. Centenario 175 Breña, Tel. 332-1006

Material para uso exclusivo del profesional de la salud