



**UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
VICERRECTORADO ACADEMICO  
CENTRO DE ESTUDIOS DE POST-GRADO  
NÚCLEO BOLÍVAR  
COORDINACIÓN POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**ALTERACIONES METABÓLICAS COMO INDICADORES DE  
INSULINO RESISTENCIA EN PACIENTES NO DIABÉTICOS.  
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ.**

**ENERO – AGOSTO 2004.**

**TUTOR:**

**DRA. ALIDA NAVAS  
ADJUNTO AL  
DEPARTAMENTO DE  
MEDICINA.**

**DR: DAVID BUSTAMANTE**

**RESIDENTE DE POST-GRADO DE  
MEDICINA INTERNA.**

**TRABAJO ESPECIAL DE  
INVESTIGACION. REQUISITO PARCIAL  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA  
INTERNA.**

**Ciudad Bolívar, Abril 2006.**



**UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
VICERRECTORADO ACADEMICO  
CENTRO DE ESTUDIOS DE POST-GRADO  
NÚCLEO BOLÍVAR  
COORDINACIÓN POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**ALTERACIONES METABÓLICAS COMO INDICADORES DE  
INSULINO RESISTENCIA EN PACIENTES NO DIABÉTICOS.  
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ.  
ENERO – AGOSTO 2004.**

**DR. DAVID BUSTAMANTE  
TRABAJO ESPECIAL DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO  
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TITULO  
DE ESPECIALISTA  
EN MEDICINA INTERNA.**

**Ciudad Bolívar, Abril 2006**



## **AGRADECIMIENTO**

Deseo expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que de una u otra forma colaboraron conmigo para la realización de este trabajo, y a todos los pacientes que de forma generosa accedieron a participar y contribuyeron para el progreso de la ciencia.

A la Dra. Alida Navas por su asesoramiento en la Metodología de la investigación.

Al instructor y guía de la materia, quien dio la motivación para la realización de la investigación encausado en marco técnico.

A la Dra. María Elvira, por tu colaboración en la etapa de recolección de datos para la realización de este trabajo y en especial por tu valiosa ayuda en la organización de los mismos.

A todos, mis más sinceros agradecimientos.



## **DEDICATORIA**

A Dios Todopoderoso, por hacer posible una meta más en mi vida.

A mi madre, quien me ha apoyado en sus oraciones y con sus sabios consejos.

A mi padre, por apoyarme en todo momento y por ser quien me ha enseñado de la vida la constancia, la firmeza en lo que se emprende.

A mi esposa Dra María Elvira y a mis hijos, David Nicolás y Armando David, por ser ustedes un aliciente en mi vida y un motivo de lucha para seguir adelante.

Al Dr. Francisco Degouveia y su querida esposa Presentación, amigos fieles en quienes encontré ejemplo de lucha, amistad, amor y de constancia.

A mis hermanos, sobrinos y amigos de promoción con quienes compartí durante todo el período de la especialidad.

**A todos ustedes mi triunfo.**



## INDICE

<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	<b>i</b>
<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>i</b>
<b>INDICE</b> .....	<b>ii</b>
<b>LISTA DE CUADROS</b> .....	<b>iv</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>i</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPITULO I</b> .....	<b>3</b>
<b>EL PROBLEMA</b> .....	<b>3</b>
<b>CAPITULO II</b> .....	<b>10</b>
<b>MARCO TEORICO</b> .....	<b>10</b>
2.1. Antecedentes de la Investigación .....	10
2.2. Bases Teóricas.....	12
Definición y métodos de estudio.....	12
Evaluación de la sensibilidad in vivo.....	14
Síndrome de resistencia a la Insulina: significado teleológico .....	19
Resistencia a la insulina en Diabetes Mellitus tipo 2.....	20
Resistencia a la insulina en la obesidad .....	24
Resistencia a la insulina en la Dislipidemia.....	25
Resistencia a la insulina en la hipertensión arterial ° .....	26
Resistencia a la insulina en aterosclerosis sin factores de riesgo cardiovascular conocido.....	28
Otros parámetros .....	33
Resistencia a la Insulina.....	36
Resistencia a la Insulina y Tejido Adiposo.....	37
Factor de necrosis tumoral .....	38
Factor inhibidor de la activación del plasminógeno .....	43
2.3. Definición de Términos Básicos .....	45



2.4 Sistema de Variables.....	46
<b>CAPITULO III.....</b>	<b>48</b>
<b>MARCO METODOLOGICO.....</b>	<b>48</b>
3.1. Tipo y diseño de Investigación.....	48
3.2 Población y muestra.....	48
3.2.1 Población.....	48
3.3. Técnica de Recolección de Datos.....	49
3.4 Instrumentos de Recolección de la Información.....	52
3.5. Validez y confiabilidad.....	52
3.6. Técnica, resultados y análisis de los datos.....	53
<b>CAPÍTULO IV.....</b>	<b>54</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>54</b>
<b>TABLA N° 1.....</b>	<b>54</b>
<b>TABLA N° 2.....</b>	<b>55</b>
<b>TABLA N° 3.....</b>	<b>56</b>
<b>TABLA N° 4.....</b>	<b>57</b>
<b>TABLA N° 5.....</b>	<b>59</b>
<b>TABLA N° 6.....</b>	<b>60</b>
<b>TABLA N° 7.....</b>	<b>61</b>
<b>TABLA N° 8.....</b>	<b>62</b>
<b>TABLA N° 9.....</b>	<b>63</b>
4.2. DISCUSION.....	64
CAPITULO V.....	68
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	68
5.1. Conclusiones.....	68
5.2 Recomendaciones.....	68
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	70
ANEXO.....	75



## LISTA DE CUADROS

Nº		Pág.
1	PACIENTES SEGUN INSULINO RESISTENCIA Y SEXO. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ. CIUDAD BOLIVAR. ESTADO BOLIVAR. ENERO - AGOSTO 2004.	51
2	PACIENTES CON INSULINO RESISTENCIA SEGÚN LA EDAD. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ.. CIUDAD BOLIVAR. ESTADO BOLÍVAR. ENERO - AGOSTO 2004.	52
3	INDICADORES DE ANORMALIDADES METABÓLICAS SEGUN INSULINO RESISTENCIA Y SEXO. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ. . CIUDAD BOLIVAR. ESTADO BOLIVAR. ENERO - AGOSTO 2004.	53
4	INDICADOR DE ANORMALIDAD METABÓLICAS SEGÚN INDICE DE RESISTENCIA. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ CIUDAD BOLIVAR. ESTADO BOLIVAR. ENERO - AGOSTO 2004.	54
5	NIVELES DE COLESTEROL TOTAL EN PACIENTES CON INSULINO RESISTENCIA SEGÚN SEXO. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ. CIUDAD BOLIVAR. ESTADO BOLIVAR. ENERO - AGOSTO 2004.	55
6	NIVELES ALTERADOS DE COLESTEROL FRACCIONADO SEGÚN EL INDICE DE RESISTENCIA Y SEXO. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ. CIUDAD BOLIVAR. ESTADO BOLIVAR. ENERO - AGOSTO 2004	56
7	NIVELES DE TRIGLICERIDOS EN PACIENTES CON INSULINO RESISTENCIA SEGÚN SEXO COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ. CIUDAD BOLIVAR. ESTADO BOLIVAR. ENERO - AGOSTO 2004.	57



- 8 HIPERGLICEMIA EN AYUNA Y POSTPRANDIAL SEGÚN INDICE DE RESISTENCIA A LA INSULINA. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ. CIUDAD BOLÍVAR - ESTADO BOLIVAR. ENERO - AGOSTO 2004. 58
- 9 NIVELES DE INSULINA EN PACIENTES SEGÚN EL SEXO. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ. CIUDAD BOLÍVAR - ESTADO BOLIVAR. ENERO - AGOSTO 2004. 59





**UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
VICERRECTORADO ACADEMICO  
CENTRO DE ESTUDIO DE POSTGRADO NÚCLEO BOLÍVAR  
COORDINACION POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**ALTERACIONES METABÓLICAS COMO INDICADORES DE  
INSULINO RESISTENCIA EN PACIENTES NO DIABETICOS.  
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PAEZ.  
ENERO – AGOSTO 2004.**

**AUTOR: DR. DAVID  
BUSTAMANATE  
TUTOR: DRA. ALIDA NAVAS**

**RESUMEN**

El síndrome metabólico fue reconocido hace más de 80 años en la literatura médica y ha recibido diversas denominaciones a través del tiempo. Partiendo de esto, se plantea la realización de este estudio cuyo objetivo general estuvo dirigido a Identificar las alteraciones metabólicas como Indicadores de Insulino Resistencia en el Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez. Enero - Agosto 2004. El diseño de investigación de este estudio se ubica dentro del diseño no Experimental, de tipo descriptivo; la población objeto de esta investigación estuvo conformada por 110 pacientes que fueron hospitalizados en los Servicios de Medicina Interna y en la emergencia del Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez. La muestra quedó conformada por 100 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Como instrumentos de esta investigación se utilizó un formulario de trabajo; la insulino-resistencia se estimó utilizando el modelo de registro homeostático (HOMA), un índice que incluye las concentraciones de insulina y glucosa. Resultados: Del total de 100 pacientes estudiados fue más frecuente en el sexo femenino en un 75% (75 casos) que en el masculino con un 25 % (25 casos); presentando IR en el sexo femenino el 29 % y en el masculino el 12 % de los pacientes, el grupo etario más frecuente fue el grupo comprendido entre 40 – 49 años con un 30 % (30 casos) y en menor proporción se observó al grupo etario entre 60 – 69 años, indicadores bioquímicos mas relevantes fueron el acido úrico (63%), el C- HDL  $\leq$  35 (65 %) y la insulina basal 12 UL/ml (53,6%) en la población que presentó índice de insulina resistencia fue de 41 pacientes, siendo siempre el sexo femenino el predominante pero no concluyente ya que este triplico en proporción al sexo masculino, los niveles de insulina basal y postprandial en



pacientes según el sexo siendo siempre el femenino el más relevante con un nivel de insulina basal  $\geq 12$  en un 54 % y postprandial  $\geq 66$  en un 51 %, sobre el masculino en un 29 % en la basal y 12 % en la postprandial. conclusión: - Las anormalidades metabólicas evaluadas como indicadores de insulino resistencia se observaron con mayor frecuencia en el grupo etario de 40 – 49 años.



## INTRODUCCIÓN

La insulina es un tipo de hormona que ayuda a las células del cuerpo a utilizar la glucosa como aporte energético contenido en los alimentos.

En algunas personas los tejidos dejan de responder a la insulina. Si se tiene resistencia a la insulina el organismo producirá un aumento progresivo de insulina como respuesta a la poca utilización en los órganos blancos: tejido graso, muscular y hepático, para lograr niveles euglicémicos.

La resistencia a la insulina frecuentemente va acompañada de otros problemas de salud tales como la diabetes, el colesterol elevado y hipertensión arterial; cuando esto sucede se considera que el paciente presenta un síndrome de resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina tiene una alta prevalencia en la población en general y se presenta asociada con algunas situaciones fisiológicas especiales y entidades nosológicas frecuentes.

La disminución en la respuesta a la insulina para estimular la captación periférica de glucosa se conoce como Síndrome de Resistencia a la Insulina (SRI). Numerosos estudios han documentado concluyentemente que la hiperinsulinemia precede el desarrollo de la Diabetes Mellitus (DM). Si bien es cierto que han sido estudiados diversos factores fisiológicos y metabólicos relacionados con la condición de insulino resistencia, se quiere determinar los primeros indicios metabólicos que indiquen la aparición de la insulino resistencia en pacientes, en quienes no están representados los factores condicionantes para el desarrollo de DM. De allí la



importancia de realizar este estudio, el cual será estructurado en capítulos que estarán formulados de la siguiente manera:

Capítulo I: El Problema: Planteamiento del problema, los objetivos de la investigación y la justificación. Capítulo II: El Marco Teórico: Antecedentes de la investigación, bases teóricas, definición de términos básicos, el sistema de variables y la Operacionalización de las variables. Capítulo III. El Marco Metodológico: Diseño de investigación, población y muestra, técnica de recolección de datos, instrumentos de la recolección de la información, validez y confiabilidad, técnica, resultados y análisis de los datos. Capítulo IV: Resultados y discusiones de los datos. Capítulo V: Conclusiones y Recomendaciones. Bibliografía y Anexos.



## CAPITULO I

### EL PROBLEMA

#### **Planteamiento y Formulación del Problema.**

La resistencia a la insulina (RI) se presenta cuando las células hepáticas, tejido graso y muscular del organismo no pueden responder de manera adecuada a la insulina producida por el páncreas.

Se define como la disminución de la capacidad de la insulina para producir la respuesta fisiológica sobre el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa (hiperinsulinismo con euglicemia).

Aparece en la mayoría de los sujetos con Síndrome Metabólico (SM) y para muchos autores la resistencia a la insulina es un denominador común y el nexo del resto de las manifestaciones por lo que en algunos casos, el término "Síndrome de RI" y "SM" se llegan a utilizar como sinónimos. (Daskalopoulos et al, 2004)

Ciertos investigadores creen que la RI tiene un papel preponderante en la patogénesis del SM porque de ésta, y del hiperinsulinismo, derivan los factores de riesgo metabólicos. Pero habría que recordar que para el diagnóstico de SM según el Programa de Educación Nacional del Colesterol (NCEP) no es indispensable la presencia de RI, considerando sólo la glicemia basal alterada como un criterio más, que puede estar ausente.(NCEP, 2001)

Por otro lado, la RI tiene una estrecha relación con la obesidad y la sobreabundancia de ácidos grasos es la causa primordial de la misma. La RI no es



fácil de medir en la práctica médica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) aconseja la técnica de Clamp, y otras técnicas serían: Modelo mínimo aproximado del metabolismo de la glucosa, Test de supresión de la Insulina, Test de tolerancia a la insulina modificado, HOMA. ( Albert, Kimmet .1998)

Sin embargo, son suficientes dos mediciones de glicemia basal mayor o igual a 110 mg/dl para establecer glicemia basal alterada que es un criterio diagnóstico de SM según el NCEP. Este es un marcador indirecto, que junto con la clínica, nos acerca al diagnóstico de RI (Ibidem).

La situación de RI / Hiperinsulinismo se asocia a una serie de desordenes metabólicos las células de los tejidos adiposo – muscular, hepática los cuales, tienen ciertos receptores en su superficie, que son los encargados de "abrir" la puerta de la célula para que entre la glucosa y sea utilizada para producir energía o para que sea almacenada en forma de grasa o de glucógeno. Cuando esos receptores no pueden "abrirle" la puerta a la glucosa para que entre, entonces se presenta la resistencia a la insulina, o sea, los tejidos se resisten a la acción de la insulina, no la dejan actuar correctamente. (Alexander et al . 2003)

Este estado de resistencia a la insulina puede desencadenar la diabetes tipo 2 y diabetes gestacional, sin embargo también está relacionado con otros trastornos como ovarios poliquísticos, obesidad, hipertensión arterial, colesterol y triglicéridos altos, y bajos valores de colesterol HDL.

Parece que todo comienza con el almacenamiento de grasa en la región abdominal. Las células de grasa que tenemos en esa región son muy activas y continuamente están siendo almacenadas y usadas. Esto ocasiona que ingrese una alta cantidad de grasa hacia el hígado, lo cual ocasiona una irregularidad en las



lipoproteínas producidas por el hígado, que son vehículos encargados de transportar la grasa, y otras sustancias en el organismo.

El (SRI) es un grupo de factores de riesgo para la salud que incrementa la posibilidad de sufrir enfermedades cardíacas, y tal vez otras enfermedades, como diabetes y algunos tipos de cáncer. Los factores de riesgo que conforman el SRI incluyen la resistencia a la insulina, lo que significa una menor capacidad de la hormona insulina para controlar el procesamiento de la glucosa del cuerpo. Otros factores de riesgo importantes que a menudo se asocian con el SRI incluyen niveles elevados de glucemia y triglicéridos en sangre, disminución de los niveles de colesterol de C- HDL, hipertensión y obesidad en la región abdominal. Los pacientes con SRI no siempre tiene todos estos factores de riesgo, pero por lo general tiene varios de ellos.

La resistencia a las acciones biológicas de insulina es una condición común en la mayoría de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En estas personas la resistencia insulínica precede y contribuye al desarrollo del estado diabético. Pero también la RI se puede encontrar en pacientes con tolerancia a la glucosa disminuida e incluso en sujetos con tolerancia a la glucosa normal. La RI puede estar dada por factores genéticos o adquiridos y predisponer a la diabetes tipo 2. La naturaleza heterogénea de la resistencia a insulina y la diabetes tipo 2 sin duda han hecho difícil la determinación del sitio celular en que el efecto de insulina se ve bloqueado, así como los genes responsables para conferirle a la célula una insensibilidad intrínseca a la insulina. (Kahn. 1994 y Wendorf y Goldfine, 1991)

La RI es un término que se aplica a todas aquellas anormalidades observadas en el metabolismo de glucosa estimulado por insulina .(O'Dea K, 1992). Un método ampliamente utilizado para determinar resistencia a la insulina es por la técnica de la pinza euglucémica, (infusión de insulina hasta alcanzar una concentración específica



en circulación, por lo general en límites superiores normales fisiológicos o suprafiológicos; alcanzada esta concentración, la necesidad de glucosa exógena para mantenerla normoglucemia entre 80-90 mg/dL es una medida de la acción de insulina); donde la tasa para depurar la glucosa se halla disminuida en estados insulinoresistentes. También se han generado modelos computados que aunque eficaces y exactos, pueden ser complejos como en el caso anterior. (Youngren, Goldfine, 1997)

Aunque la sensibilidad a insulina es un término utilizado con frecuencia para describir diferencias en los efectos biológicos a una dosis determinada de insulina, en la actualidad denota un desplazamiento a la derecha en la curva dosis-respuesta. El efecto disminuido de insulina ante una dosis máxima es referido como una respuesta disminuida. Los pacientes insulinoresistentes exhiben simultáneamente disminución de la respuesta y de la sensibilidad a insulina cuando son sometidas a las pruebas mencionadas.

Intervenciones en el estilo de vida pueden reducir el riesgo de conversión de la intolerancia de la glucosa y glicemia alterada de ayuno, a Diabetes tipo 2.

El uso de drogas hipolipemiantes, antihipertensivas e hipoglucemiantes pueden modificar la sensibilidad a la insulina y el peso corporal. La Metformina y las Tiazolidinodionas mejoran la sensibilidad a la insulina pero tienen efectos discrepantes sobre el peso corporal: la primera disminuye el peso corporal y las segundas lo aumentan.

Las Tiazolidinodionas o glitazonas son derivados de las ciglitazonas. Son agonistas selectivos y potentes de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas gamma o PPAR- gamma; los cuales aumentan la sensibilidad periférica a la





insulina en músculo y el tejido adiposo mejorando el estado de hiperinsulinemia, RI en pacientes con Síndrome metabólico (Consenso Nacional de Diabetes Tipo 2, 2003).

El efecto protector de estas drogas sobre las células  $\beta$  se debe a que preservan su función, reduciendo la demanda de Insulina. Tienen varias funciones útiles en pacientes no diabéticos: Pueden mejorar el perfil lipídico, disminuyen la presión arterial, reducen la expresión de marcadores inflamatorios como los niveles de PAI1, agregación plaquetaria, microalbuminuria, disminuyen de la secreción de Angiotensina II y mejoran la disfunción endotelial.

Otra droga que puede resultar efectiva en pacientes con intolerancia oral a la glucosa es la Acarbosa. Esta es un inhibidor de la  $\alpha$  glucosidasa, que disminuye la hiperglicemia postprandial y decrece significativamente la incidencia de Diabetes. Drogas que influyen en la sensibilidad a la insulina pueden alterar los niveles de Proteínas C Reactiva. Por ejemplo, en diabéticos tipo 2 bien controlados que toman Metformina tienen un nivel significativamente más bajo de PCR que aquellos que toman Glibenclamida (Consenso Nacional de Diabetes Tipo 2, 2003).

Las Tiazolidinodionas tienen un efecto antiinflamatorio y antiesclerótico. La Metformina además mejora los disturbios en el Síndrome de Ovario Poliquístico.

Aunque las Estátinas no parecen tener efectos significativos sobre los niveles de fibrinógeno y PAI-1, los fibratos (con la excepción del Gemfibrozil) pueden disminuir significativamente los niveles circulantes de factores de la coagulación. Sin embargo, los efectos de ambos hipolipemiantes sobre el PAI-1 no ha sido aún bien establecido.

La importancia de determinar la resistencia a la insulina se debe a que es un factor de riesgo aterovascular (Caro J. F, 1991). Aún queda por establecerse la



influencia que pueda tener dicha resistencia sobre la etiología y pronóstico de otras enfermedades. La evaluación auténtica de un índice simplificado para medir resistencia a la insulina ayudaría a caracterizar los factores citados en estudios prospectivos efectuados a largo plazo. Dado que en patología reproductiva la resistencia a la insulina influye en la génesis de alteraciones diversas; por ejemplo, ovario poliquístico, infertilidad, obesidad y diabetes gestacional, se decidió evaluar la aplicación de una fórmula simple que permita su evaluación.

Por todo lo antes expuesto se planteó, la siguiente interrogante:

¿Cuál es la incidencia de las alteraciones metabólicas indicadoras de Insulina Resistencia en el Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez.

### **Objetivos de la Investigación:**

#### **- Objetivo General**

Identificar las alteraciones metabólicas indicadoras de Insulina Resistencia en el Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”., durante el período Enero-Agosto 2004.

#### **- Objetivos Específicos**

1.- Distribuir pacientes con anomalías metabólicas asociadas a insulino resistencia según sexo y grupo etario.

2.- Detectar anomalías metabólicas que se comportan como indicadores de insulina resistencia.



3.-Determinar la proporción de pacientes con anormalidades metabólicas que presenten Insulina Resistencia.

4.-Determinar índice de insulina resistencia en pacientes con anormalidades metabólicas.

#### Justificación de la investigación

La DM en Latino América y Venezuela es la enfermedad endocrino – metabólica mas frecuente y también de alguna manera lo fue en el pasado, siendo descrita en los papiros egipcios. En fin, en todo el mundo la DM es actualmente un problema de salud pública. Y en los últimos años su incidencia se ha incrementado de forma importante. Se estima que para el año 2025 habrá cerca de 300 millones de afectados.

Permanentemente en las salas de hospitalización se observan enfermos con daño ya establecido recibiendo tratamiento paliativo, habiendo pasado por diferentes etapas para desarrollar toda la gama de complicaciones sin tener el beneficio de la atención y tratamiento precoz que pudieran haber retrasado la progresión de la enfermedad.

Debido a la occidentalización del estilo de vida es alarmante el crecimiento de RI, obesidad y Diabetes tipo 2 en jóvenes. Distintos factores son los que interactúan, tanto en la vida fetal como en la infancia desencadenando RI y Diabetes tipo 2. Entre ellos se destacan: factores genéticos, factores familiares, factores ambientales fetales, diabetes gestacional materna, Disminución o falta de actividad física en niños y adolescentes, retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU).

La importancia de este trabajo de investigación radica en la detección precoz y subclínica de IR en pacientes con alteraciones metabólicas aisladas y asociadas, a



través de la medición de los niveles basales de insulina (hiperinsulinemia), que es factor predictivo para el desarrollo de DM.



## CAPITULO II

### MARCO TEORICO

#### 2.1. Antecedentes de la Investigación

Las primeras descripciones de la asociación existente entre diversas situaciones clínicas como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia (DLP) datan de los años 20 del pasado siglo. Sin embargo, fue *Reaven* quien sugirió en su conferencia de Banting, en 1988, que estos factores tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome que denominó "X" en el que la resistencia a la insulina constituía el mecanismo fisiopatológico básico, (Kahn et al 1992) y propuso 5 consecuencias de esta, todas ellas relacionadas con un mayor riesgo de enfermedad coronaria.

Defronzo y Ferranini (1991) definieron la resistencia a la insulina, una disminución del efecto de la insulina para estimular la captación de glucosa por las células blanco (hepatocitos, adipocitos, células  $\beta$  de los islotes y células musculares estriadas). La consecuencia inmediata de la insulino-resistencia es el incremento compensador de la secreción de insulina, produciéndose el hiperinsulinismo.

Cline *et al.* (1994) Sugieren que la DM tipo 2 comienza con la resistencia a la insulina en el músculo esquelético; sin embargo, la resistencia periférica a la insulina puede no ser suficiente, ya que en ratones transgénicos que carecen de receptores de insulina en el músculo o los pacientes con resistencia muscular a la insulina debida a un defecto en el empalme del ARNm no suele desarrollarse la DM.



Un estudio que adquiere relevancia en la actualidad es el NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey, 2001). Este evaluó la prevalencia de síndrome metabólico y Diabetes mellitus en personas con 50 años de edad o más y se realizó en dos fases: 1988-1991 y 1991-1994. Se determinó la presencia de síndrome metabólico según los criterios de la NCEP y la presencia de Diabetes por la medición de la glucemia basal en ayunas ( $\geq 126$  mg/dl). De esta manera, se dividió a la población estudiada en cuatro grupos: Personas sin Diabetes mellitus – sin Síndrome metabólico, Personas sin Diabetes mellitus – con Síndrome metabólico, Personas con Diabetes mellitus – sin Síndrome metabólico y Personas con Diabetes mellitus – con Síndrome metabólico y las conclusiones a las que se llegaron fueron las siguientes: La prevalencia de síndrome metabólico varía entre individuos con alteraciones del metabolismo glucídico. Un 25,8% de personas con normo glicemia basal y un 33,1% de personas con intolerancia a la glucosa tiene síndrome metabólico, las cifras superan el doble en individuos con glucosa alterada en ayunas y diabetes (siendo de 71,3% y 86% respectivamente)

Recientemente, el Instituto Nacional de Salud de los EUA, a propósito del III Panel de Tratamiento del Adulto (ATP III) del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) presentó una tercera versión de las guías para el diagnóstico y atención de las dislipidemias donde, por primera vez se considera el SM como una entidad separada (Adult Treatment panel III, 2001) y establece una definición clínica basada en los factores de riesgo (tabla 1) que resulta de muy fácil aplicación tanto en estudios epidemiológicos como en la práctica clínica diaria.

Poulsen (2001) estudió el impacto relativo de factores genéticos vs. ambientales para el desarrollo de los componentes del SM entre 303 pares de gemelos de edad avanzada, masculinos y femeninos. La frecuencia de concordancia para intolerancia a la glucosa, obesidad, disminución de colesterol - HDL resultó



significativamente más elevada entre monocigóticos que entre dicigóticos lo cual indica que existe una influencia genética en el desarrollo de estos fenotipos.

En dependencia del fondo genético del individuo, el SM puede conducir al desarrollo de diabetes tipo 2, HTA, aterosclerosis acelerada o síndrome de ovarios poliquísticos. (Masuzaki y Paterson 2001)

La disfunción endotelial se señala como uno de los factores relacionados con la patogenia de la IR. El endotelio vascular representa un órgano metabólico y endocrino intensamente activo mediante la producción de péptidos hormonales vasoactivos, factores de crecimiento, citoquinas, etc., regula el balance entre vasoconstricción / vasodilatación, coagulación / fibrinólisis, proliferación / apoptosis, adhesión / diapédesis de leucocitos, etc.(Baumgartner- Parzer, 2001)

## **2.2. Bases Teóricas**

### **Definición y métodos de estudio**

La resistencia a la insulina se define como la disminución de la respuesta biológica a la actividad de la hormona. Esta alteración se agrega a la lista de entidades endocrinológicas caracterizadas por la aparición de signos metabólicos y clínicos de carencia hormonal (parcial o absoluta) que tiene lugar en presencia de cantidades normales (o aumentadas) de la hormona. A diferencia de la rareza con la cual se encuentra resistencia a otras hormonas (tiroideas, gonadotropinas, etc.), la resistencia a la insulina tiene una alta prevalencia en la población general. Se presenta asociada con algunas situaciones fisiológicas especiales y entidades nosológicas frecuentes (obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial esencial, hiperuricemia, hipertrigliceridemia/bajos niveles de colesterol - HDL, aterosclerosis sin factor de riesgo identificado).



Los métodos de medición de la sensibilidad a la insulina cambian según la situación en la cual este fenómeno se estudia. La sensibilidad a la insulina se puede estudiar *in vitro* mediante el uso de líneas celulares o de órganos; aislados. Las células o el órgano son incubados con insulina a concentraciones predeterminadas y alguna(s) de las acciones de la insulina (el transporte de glucosa, la incorporación de potasio, etc.) se cuantifica (n). Así al utilizar concentraciones crecientes de insulina, se generan curvas de dosis respuesta de las que se pueden extraer ciertos criterios de sensibilidad (Bouchard,1992).

Es del dominio público que la insulina afecta profundamente diversos pasos del metabolismo de lípidos, de proteínas y de carbohidratos. Para ejercer sus acciones, la insulina se une a un receptor de membrana, y la región interna de este último es fosforilada. Posteriormente, se generan diversas señales intracelulares, posiblemente una para cada acción insulínica. Evidentemente, un bloqueo a nivel de receptores genera un síndrome metabólico complejo, posiblemente alterando diversos pasos metabólicos y afectando el metabolismo de varios sustratos.(Kahn, Smith y Chin, 1992)

Sin embargo, en muchos casos de resistencia a la insulina, que se observa en la práctica clínica, el problema de la reducción de la sensibilidad no se encuentra predominantemente a nivel de los receptores, casi invariablemente es sólo un sustrato (la glucosa) y sólo una vía (la no oxidativa de la glucosa, esto es, su transformación en glucógeno) los que se encuentran alterados, indicando que se trata de un problema que está más allá del receptor. Por lo tanto, el común denominador de los estados de resistencia a la insulina, a los cuales haremos referencia, comparte dos características generales:

- a) La resistencia a la insulina es específica para un sustrato (glucosa) y
- b) Afecta predominantemente una vía metabólica intracelular (la no oxidativa).





### **Evaluación de la sensibilidad in vivo**

Debido a lo profuso de la bibliografía médica que trata sobre la sensibilidad y la resistencia a la insulina, es menester revisar algunas de las técnicas que se utilizan para su medición, pues semánticamente, la definición de resistencia a la insulina implica un término cuantitativo. Para la evaluación de la sensibilidad a la insulina se usan diversos métodos. El más simple es aquél que se basa en medir la concentración de insulina plasmática en ayuno o dos horas después de la ingestión de glucosa, y que es utilizado como escrutinio en grandes grupos de población; la hiperinsulinemia sólo permite inferir resistencia a la insulina. Su uso se basa en el concepto de que en un sujeto que tiene resistencia a la insulina (con menor captación periférica de glucosa), la hiperglucemia resultante estimularía aún más la célula beta, la cual respondería con una mayor secreción de insulina, traduciéndose finalmente en hiperinsulinemia periférica. Sin embargo, otros factores reguladores de la concentración de insulina plasmática, tales como la capacidad de secreción pancreática, la depuración hepática y los mecanismos de catabolismo periférico de la hormona, disminuyen notablemente la sensibilidad y especificidad de la hiperinsulinemia como prueba diagnóstica de la resistencia a la insulina. Este error se diluye cuando se aplica a grandes grupos de población.

Se puede sugerir que la medición de la insulina plasmática constituye un índice aceptable de resistencia a la insulina sólo cuando se aplica como prueba de escrutinio en estudios epidemiológicos a gran escala.

Otro método con el que se investiga la sensibilidad a la insulina, es el que utiliza una carga oral o intravenosa de glucosa, ampliamente conocido como curva de tolerancia a la glucosa. Del análisis de estas curvas se han derivado mediciones del metabolismo de la glucosa mediado por insulina. Después de la ingestión de 75 ó 100gr. de glucosa, las concentraciones de insulina y glucemia se miden a intervalos y



durante un lapso de dos a cuatro horas. La relación entre la glucemia y la insulina (relación G/I) se calcula en cada punto de la curva. El paciente más sensible a la insulina es aquel que muestra menores aumentos de glucemia plasmática por cada unidad de insulina (Hansen, 1993).

Desafortunadamente, la sencillez técnica del procedimiento se acompaña de diversos inconvenientes, la curva de tolerancia oral a la glucosa es poco reproducible, la absorción gastrointestinal de glucosa varía de individuo a individuo, dando lugar a cambios poco predecibles de las concentraciones plasmáticas de glucosa. Durante la curva de tolerancia a la glucosa, las concentraciones plasmáticas de insulina cambian constantemente y tienen una variabilidad intraindividual apreciable, no sólo debido a los cambios de la glucosa plasmática sino también como resultado de la estimulación de la secreción insulínica por el eje enteroinsular, la falta de estabilidad de las concentraciones de insulina y glucosa imposibilita la empresa de exponer a los tejidos corporales al mismo estímulo insulínico y a concentraciones similares de sustrato, durante un tiempo determinado (Brick, Stimmler, 1964)

Conviene recordar que la relación G/I no es tan simple como parece. A medida que la glucemia aumenta, la secreción de insulina también, y esta última provoca nuevamente disminución de la glucemia, reduciendo de nuevo la secreción de insulina. Como consecuencia, durante el experimento, se observa disminución de ambas variables, haciendo difícil la interpretación de los resultados pues ninguna de éstas es controlada. Aun más, la hiperglucemia per se es capaz de estimular la captación de glucosa por los tejidos periféricos, independientemente de la presencia de insulina (Ferrannini et al, 1989). El aspecto más desalentador es que la curva de tolerancia a la glucosa no obtiene una medición cuantitativa de la sensibilidad a la insulina.



Debido a estas limitaciones, se han ideado algunos métodos que permiten observar el fenómeno de manera cuantitativa y reproducible; de los cuales 2 son de alta confiabilidad (Del Prato et al, 1986)

La primera de ellas se ha denominado prueba de supresión de la insulina con somatostatina para su realización se aplica por vía parenteral una dosis de somatostatina (inhibiendo así la secreción endocrina pancreática), y administrando constantemente glucosa e insulina durante tres horas. A intervalos se determina glucemia y la insulinemia. Después de un período de una hora, las concentraciones de insulina y glucosa en plasma se estabilizan. La concentración plasmática de glucosa durante la tercera hora es ya una medida de la sensibilidad a la insulina. Como se pueden obtener diferentes grupos, el clínico, tiene que normalizar el resultado, dividiendo la velocidad de administración de glucosa entre la cifra de glucemia obtenida durante la última hora. Es de hacer notar que ésta es equivalente al cálculo de depuración plasmática de glucosa. Un paciente con resistencia a la insulina mostrará concentraciones superiores de glucemia plasmática en comparación con un sujeto normal durante este período (Harano et al, 1977)

Cuando la prueba de supresión de la insulina se ha validado contra el método considerado como de referencia (pinza euglucémica), la correlación ha sido superior al 90% (Greenfield et al, 1981). Aunado a su alto grado de confiabilidad, este método es de difícil realización, alta precisión y bajo costo. En opinión de los autores, cuando la tecnología o el apoyo de laboratorio no sean apropiados para implementar la técnica de la pinza euglucémica, o para el estudio de poblaciones seleccionadas en donde se requiera de una prueba de alta especificidad, el método de supresión de insulina está particularmente indicado.

La segunda prueba a la que se hará referencia es la conocida como pinza euglucémica (Tobin y Andrés, 1979).



La aplicación de la pinza euglucémica constituyó un gran avance al estudio de la sensibilidad a la insulina in vivo. La determinación de la sensibilidad a la insulina con esta técnica se basa en el concepto de que bajo valores constantes de hiperinsulinemia y glucemia, la cantidad de glucosa que utilizan los tejidos del organismo debe ser igual a la cantidad de glucosa exógena requerida para mantener la concentración plasmática de glucosa en cifras euglucémicas. Inicialmente, se administra un bolo intravenoso (IV) de insulina (dos o tres veces mayor que la dosis de venoclisis insulínica constante) y, posteriormente, se administra la dosis de insulina IV (p.ej., 1 mili unidad por kilogramo por minuto) (DeFronzo, 1989).

Como resultado (los primeros 20 minutos) se observa un aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina y, posteriormente, las concentraciones de insulina permanecen dentro del 10% del objetivo, deseado, con bajos coeficientes de variación, es decir, se obtienen concentraciones plasmáticas de insulina estables. La hipoglucemia y su respuesta neuroendocrina se previene mediante la administración constante de una solución de glucosa hipertónica. El objetivo es conservar la glucemia de cada individuo, en cifras similares a la concentración basal. Aunque se han desarrollado programas computarizados para ajustar la velocidad de administración de la glucosa, con un poco de experiencia ésta se puede regular empíricamente. En condiciones estacionarias (con glucemia e insulinemia constantes), la cantidad de glucosa que se infunde es por definición exactamente igual a la cantidad de glucosa translocada del espacio extracelular al intracelular, suponiendo que la producción endógena (hepática) de glucosa se encuentra inhibida. (Ferranini, 1991)

De hecho con las concentraciones plasmáticas de insulina que se obtienen cuando se utilizan dosis como la ejemplificada en líneas anteriores, la producción hepática de glucosa es completamente suprimida de ahí que se puede asegurar que la única fuente de ingreso de glucosa en el plasma es la que se está administrando. Esta



cantidad de glucosa, expresada en miligramos por minuto por kilogramo de peso, es conocida como  $M$  o cantidad de glucosa metabolizada inducida por la insulina (Groop et al., 1989)

La técnica de la pinza euglucémica es considerada el método estándar para medir la sensibilidad a la insulina, posee características de alta precisión intraindividual y es el único procedimiento con el cual el investigador controla las variables insulina y glucosa. Por lo tanto, se puede observar el efecto de la insulina y de la glucosa a las concentraciones que se escojan y observar los efectos de esta manipulación sobre el metabolismo no sólo glucídico, sino también lipídico, iónico y de aminoácidos. A esta técnica se pueden acoplar otras, como la calorimetría indirecta (para estimar la cantidad de glucosa que es oxidada), biopsias musculares (para estimar qué porcentaje de glucosa infundida se almacena como glucógeno o medir la actividad enzimática de algunas enzimas glucolíticas), o se pueden, al mismo tiempo, canular las venas hepáticas y femoral para definir la contribución de la captación de glucosa por los tejidos periféricos y espláncicos, o se pueden efectuar estudios imagenológicos (como la resonancia magnética nuclear), y obtener algunas mediciones no invasivas de la repleción de glucógeno a nivel hepático y muscular en respuesta a insulina y glucosa (Natali, 1991).

El investigador clínico puede estudiar el efecto de otros elementos de perturbación del metabolismo (como el ejercicio, la ingestión de glucosa, de hormonas contrarreguladoras, de sustratos como lípidos o ácidos grasos) y, aún más, con los mismos principios, se pueden estudiar los mecanismos de contrarregulación a diferentes niveles de hipoglucemia. La gran flexibilidad de uso de la pinza euglucémica ha motivado que, durante los últimos 10 años, las investigaciones que utilizan esta técnica (en el campo de la investigación clínica en diabetes y metabolismo en general) hayan ocupado un sitio prominente y hayan contribuido



enormemente al conocimiento de los mecanismos reguladores del metabolismo intermedio in vivo en el hombre (O' Dea, 1992).

### **Síndrome de resistencia a la Insulina: significado teleológico**

La reducción de la sensibilidad a la insulina ha sido encontrada en situaciones comunes, como, el estrés quirúrgico o el secundario a traumatismo e infecciones. No es difícil suponer el significado teleológico que la resistencia a la insulina pueda tener en estas circunstancias. La resistencia a la acción hipoglucemiante daría lugar a la disminución de oxidación y el almacenamiento de la glucosa en tejidos insulinosensibles (músculos periféricos), a expensas de un mayor aprovechamiento de sustrato lipídico, aumentando al mismo tiempo la disponibilidad de glucosa en los tejidos y órganos (cerebro, eritrocitos), los cuales no dependen de la insulina para su aprovechamiento. En la pubertad, la presencia de resistencia a la insulina reflejaría la necesidad de mayores cantidades de esta hormona para conservar un ritmo de crecimiento acelerado sin el riesgo de hipoglucemia (Laakso, 1991).

Durante el embarazo, la resistencia a la insulina tendría como objetivo mantener el ritmo de crecimiento normal del feto, al asegurarle cantidades de glucosa normales, y, al mismo tiempo, evitaría la posibilidad de hipoglucemia materna y sus consecuencias, especialmente durante períodos de ayuno, prolongado. En otras entidades como la acromegalia, la cirrosis, el síndrome de Cushing y el feocromocitoma, la resistencia a la insulina se explica fácilmente por activación de hormonas contrarreguladoras (Ibidem).

Como regla general, en todas estas condiciones, la resistencia a la insulina se explica acudiendo a argumentos demostrables experimentalmente, reproducibles y, en general, de carácter reversible (la resistencia a la insulina cesa una vez que la condición asociada desaparece). Este tipo de resistencia a la insulina se denomina resistencia a la insulina secundaria (Nilsson, 1990).



En contraste, hay un grupo de enfermedades en las cuales se ha identificado este defecto metabólico (la hipertensión arterial sistémica, la obesidad, la diabetes mellitus y la dislipidemia), en las cuales los mecanismos de producción de la resistencia a la insulina son inciertos, su reproducción experimental es sólo parcialmente posible y constituyen estados esencialmente irreversibles. A esta última forma de resistencia a la insulina se le denomina resistencia a la insulina primaria. La importancia del fenómeno radica en su constante presencia en condiciones asociadas con un alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. Es a este tipo de resistencia a la insulina primaria al que nos referiremos en los siguientes párrafos (Paolisso, et al , 1992).

### **Resistencia a la insulina en Diabetes Mellitus tipo 2**

La diabetes mellitus de tipo 2 es una entidad en donde se ha establecido firmemente la presencia de resistencia a la insulina. En esta enfermedad, se ha sugerido que la resistencia a la insulina puede representar el defecto metabólico, inicial y que incluso puede ser un efecto heredado (Gulle G, Haffner S,1990), la hiperinsulinemia representa una respuesta compensatoria que tiende a conservar la glucemia dentro de límites normales durante algún tiempo, hasta que la capacidad secretora del páncreas se atenúa o se pierde (¿“cansancio” de la célula beta?, ¿toxicidad de la hiperglucemia?) y el síndrome hiperglucémico se desarrolla, probablemente después de muchos años de la aparición del defecto de la acción insulínica se ha especulado que la hiperinsulinemia compensadora pudiera ejercer efectos sobre la pared arterial, favoreciendo la aparición de aterosclerosis, en estos pacientes. (Bonadonna, 1992 y DeFronzo, 1988).

Con la pinza euglucémica, De Fronzo y colaboradores (1987) demostraron que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen una reducción característica de 35 a 40% del metabolismo de la glucosa inducida por insulina, en comparación con sujetos



normales de la misma edad. ¿Cuáles son los tejidos insulinoresistentes en el paciente diabético tipo 2? Los estudios con pinza euglucémica en donde se ha administrado al mismo tiempo glucosa tritiada para cuantificar la producción hepática de glucosa en el estado basal y durante hiperinsulinemia han demostrado que el hígado de los pacientes diabéticos es resistente a la acción de la insulina, predominantemente en ayuno. Es preciso recordar de proveer la glucosa necesaria para llenar los requerimientos del cerebro y de los eritrocitos, elementos que no requieren de insulina para la utilización de la glucosa y que dependen críticamente de esta última para realizar sus funciones (Simonson, 1989).

La producción hepática de glucosa en ayunas es de 1,8 a 2,2 mg. Kg<sup>-1</sup>. min . Después de comer, la insulina secretada llega a la circulación portal para penetrar al hígado, ahí se une a receptores específicos de membrana para suprimir la producción hepática de glucosa. Si esto no sucediese, después de una comida, el organismo recibiría dos afluentes de glucosa (la hepática y la intestinal), ocasionando hiperglucemia (Ibidem).

En ayuno, el hígado del paciente diabético produce más glucosa que un sujeto normal (a un promedio estimado de +0.5mg.kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>). Este fenómeno tiene lugar a pesar de que frecuentemente los diabéticos, en ayuno, tienen el doble de la concentración plasmática de insulina, en comparación con un sujeto sano es decir, en ayuno el hígado de los diabéticos es resistente a la insulina. Este incremento de la producción hepática de glucosa equivale, no obstante su aparente insignificancia, a la administración intravenosa de 18g de glucosa durante un período de ocho horas. Esta es la cantidad de glucosa que en un paciente diabético que no está muy descompensado (< 200 mg/dl) recibe de más durante un período de ayuno fisiológico (Poulse, y Vaag, 2001).





Durante la realización de una pinza euglicémica o después de la absorción de una carga de glucosa oral o una comida habitual, la producción hepática de glucosa se suprime (-90%) en el sujeto sano como efecto del aumento fisiológico de insulina. Esto también sucede en el diabético no muy descompensado (<200 mg.). En diabéticos que rebasan esta cifra, la capacidad de la insulina para inhibir la producción hepática de glucosa después de la ingesta también está reducida (Wendorf y Goldfine, 1991).

Por lo tanto, la resistencia a la insulina a nivel hepático es una de las causas de la hiperglucemia postprandial en el diabético gravemente descompensado (>200mg). De hecho, la correlación entre el aumento de la producción hepática de glucosa y la glucemia en ayuno en diabéticos; es altamente significativa (Bjorkman, Reichard, 1985).

La resistencia hepática a la insulina no basta para explicar la hiperglucemia posprandial en el diabético, ya que la supresión hepática de glucosa en respuesta al aumento fisiológico de insulina en estos pacientes está conservada. Si la producción hepática de glucosa se suprime normalmente en el diabético ¿por qué estos individuos muestran mayores aumentos glucémicos, después de la absorción de la ingesta? Hay tres posibles explicaciones:

Que el diabético absorbe más glucosa.

Que el tejido esplácnico no capta suficiente glucosa proveniente del intestino.

Que el tejido muscular periférico no capta con eficiencia la glucosa que llega a este territorio.

La primera posibilidad fue descartada. La absorción intestinal de glucosa es igual en el diabético que en el sujeto normal. (Bonnadonna RC., 1985).



Entonces ¿es posible que después de la ingesta de glucosa, el hígado y los tejidos esplánicos del paciente diabético no capten eficientemente la glucosa que les llega y la “dejen pasar” a la circulación general? No parece ser el caso cuando se ha calculado que la captación esplácica de glucosa es 0-5mg /kg. min en ayuno; los mismos valores se han encontrado después de la absorción, es decir, los tejidos esplánicos son insensibles al efecto del aumento fisiológico de insulina, como aquel que se obtiene durante la pinza euglucémica. Ninguna diferencia en la captación esplácica de glucosa, en una situación de producción hepática de glucosa igualmente suprimida, podría explicar la disminución de la captación corporal total de glucosa observada en el paciente diabético (-2.5mg /kg.min) (Buzzigoli, 1987).

Por lo tanto, a través de un proceso deductivo, queda sólo el músculo como escenario en donde se pudiera desarrollar el fenómeno de la resistencia a la insulina en el diabético tipo 2 (Bonadonna, 1992).

Para comprobar esta hipótesis, se estudiaron algunos diabéticos mediante la técnica de la pinza euglucémica en combinación con el cateterismo de la arteria y vena femorales, a fin de comparar la diferencia arteriovenosa de glucemia y, en combinación con el cálculo del flujo plasmático, (principio de Fick), la captación de glucosa por los tejidos periféricos. Durante el aumento fisiológico de insulina se observó una disminución de 50% de la captación periférica de glucosa. Ya que -70% de tejido periférico está compuesto por músculo, la hipótesis de que la resistencia a la insulina tiene lugar predominantemente, a nivel muscular fue comprobada. El fenómeno de la resistencia a la insulina ha sido corroborado en el paciente diabético tipo 2 (Quiñones-Galvin: Artículo de prensa)..

Cuando la pinza euglucémica se ha acoplado con técnicas de calorimetría. Indirecta (un método que permite el cálculo de la oxidación de sustratos), se ha



observado que ambas vías del metabolismo intracelular de la glucosa (oxidativa y la no oxidativa) se encuentran afectadas (Caro, 1991).

### **Resistencia a la insulina en la obesidad**

Debido a su alta prevalencia, la obesidad es la manifestación más frecuente de resistencia a la insulina. En este caso hay algunas características particulares, la producción hepática de glucosa se encuentra aumentada en ayuno y, durante el período posterior a la absorción de una ingesta, también se observa resistencia (aunque parcial) a la acción que provoca disminución de potasio. Las dos vías del metabolismo intracelular de la glucosa están alteradas. Además, al menos en 50% de los varones obesos, hay resistencia a la activación de la termogénesis inducida por insulina, lo que pudiera tener algún significado en la fisiopatología de esta anomalía (Kolterman et al, 1984)

La resistencia a la insulina en obesos difiere de la encontrada en otras condiciones. Por ejemplo, varias acciones de la insulina se encuentran afectadas, sugiriendo que un defecto en la unión de la insulina con su receptor pudiera jugar un papel primordial en la génesis de esta alteración; de hecho, es más frecuente encontrar un defecto en la unión de insulina con su receptor en casos de obesidad, que en alguna otra situación de resistencia a la insulina en seres humanos. Aún más, la alteración de la acción insulínica en el obeso suele corregirse aumentando la dosis de insulina, lo que no suele suceder en otras anomalías asociadas con resistencia a la insulina (Bouchard C., 1992).

En el hombre, incrementos o decrementos mínimos en el peso corporal, se acompañan de disminución o aumento de la sensibilidad a la insulina. Por consiguiente, la resistencia a la insulina del paciente obeso, parecería ser más bien secundaria que primaria, debido a ese carácter reversible. No obstante, la resistencia a



la insulina en pacientes; con el subtipo de obesidad central (con acúmulo de grasa de predominio abdominal) no se corrige con dosis altas de insulina (sugiriendo un defecto asociado después del receptor). El reconocido porcentaje de recaída (70%) después del tratamiento, hace de la obesidad (al menos de la central) y del cortejo metabólico que la acompaña un fenómeno esencialmente irreversible. Algunos individuos que han normalizado su peso corporal conservan algún grado de resistencia a la insulina, aún después del tratamiento reductivo. (Reaven et al, 1967)

### **Resistencia a la insulina en la Dislipidemia**

La resistencia a la insulina se ha relacionado con algunas formas de dislipidemia. Durante el decenio de 1960 se describió que los pacientes con hipertrigliceridemia endógena eran hiperinsulinémicos (Stern y Mitchell, 1992). Al analizar la base de datos del San Antonio Heart Study, se observó que la presencia de hipertrigliceridemia en el diabético se asocia con incremento ulterior en los valores de insulina y cuando dicha alteración está presente, contribuye al trastorno metabólico del diabético en forma más intensa que en cualquier otra manifestación asociada de resistencia a la insulina primaria; lo que sugiere que la hipertrigliceridemia empeora ulteriormente la sensibilidad a la insulina en un sujeto que es ya resistente a la insulina. Otros estudios recientes han confirmado que esto es en efecto lo que sucede. Por lo tanto, en forma aislada o en asociación, la hipertrigliceridemia es un estado de resistencia a la insulina (Paolisso et al, 1992).

En una población con hipertrigliceridemia, esta dislipidemia tiende a presentarse en asociación con bajos niveles de valores de colesterol-HDL en casi 70% de los casos. De ahí que, como regla general, el binomio hipertrigliceridemia colesterol-HDL bajo, y no sólo la característica de hipertrigliceridemia es el que confiere resistencia a la insulina en el sujeto con hipertrigliceridemia.



Al hacer referencia a la sensibilidad a la insulina en el sujeto hipercolesterolémico, es necesario distinguir, a grosso modo, la forma pura (hipercolesterolemia familiar) de las formas asociadas con otras alteraciones lipídicas. En la hipercolesterolemia asociada con hipertrigliceridemia y cifras bajas de colesterol-HDL (hiperlipoproteinemia familiar combinada) hay hiperinsulinemia, lo que refleja resistencia a la insulina, al parecer independiente de los niveles de colesterol-LDL, pues en un estudio reciente de los autores para observar la sensibilidad a la insulina en un grupo de pacientes con hipercolesterolemia familiar pura (con hipercolesterolemia debida sólo a aumento de los niveles de colesterol-LDL, con valores normales de triglicéridos y colesterol-LDL) no se encontraron diferencias en el grado de sensibilidad a la insulina al compararlos con un grupo de sujetos sanos. (Quiñones-Galván s/f)

### **Resistencia a la insulina en la hipertensión arterial °**

Durante los últimos 10 años, diversos estudios transversales y prospectivos han demostrado la relación hipertensión-hiperinsulinemia. Uno de los primeros trabajos que alertaron hacia la presencia de este fenómeno, lo constituye el realizado por Manicard y colaboradores (1986) en éste se analizaron las respuestas glucémicas y de insulina después de una carga de glucosa oral en un grupo de sujetos obesos con o sin hipertensión. Se observó que los hipertensos obesos tenían un grado moderado de intolerancia a la glucosa y que su respuesta insulínica era tres veces superior a la encontrada en personas obesas no hipertensas. Asimismo, se encontró correlación entre los valores de insulina circulante y el grado de hipertensión, sugiriendo que la resistencia a la insulina per se o a través de la hiperinsulinemia resultante era la causa de la hipertensión en este grupo de obesos (Nilsson, 1990).

Como la obesidad es un estado de resistencia a la insulina, Ferrannini y colaboradores, aplicando la técnica de la pinza euglucémica para el estudio de la



sensibilidad a la insulina en un grupo de sujetos hipertensos no obesos, demostraron que la hipertensión arterial esencial es un estado de resistencia a la insulina por cuenta propia, dando lugar a la disminución de la captación corporal de glucosa inducida por la insulina del orden de 30 a 50% (Natali, 1991).

El grado de resistencia (como en el estudio de Manicard) se correlacionaba con la gravedad de la hipertensión.

Mediante calorimetría indirecta y medición de la producción hepática de glucosa, se pudo caracterizar el defecto como localizado solamente en la vía no oxidativa del metabolismo intracelular de la glucosa, manteniéndose intactas las acciones que la hormona ejerce sobre la oxidación de la glucosa, el metabolismo iónico, el metabolismo lipídico y la producción hepática de glucosa (Ibidem).

Poco tiempo después, Natali y colaboradores (1991) (Instituto, de Fisiología Clínica de Pisa) descubrieron que el músculo periférico es el lugar en donde tiene efecto esta anomalía (Laakso, 1991).

Estudios realizados en diversas partes del mundo han confirmado estos hallazgos, actualmente se estima que por lo menos la mitad de los sujetos hipertensos es resistente a la insulina. La repercusión que tiene la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia en la génesis y conservación de la hipertensión arterial es motivo de intensas investigaciones.

Los mecanismos a través de los cuales la resistencia a la insulina o el estado de hiperinsulinemia crónica resultante pudieran dar lugar a la génesis o mantenimiento de la hipertensión arterial esencial incluyen 1) activación del sistema nervioso simpático, 2) incremento en la resorción renal de sodio y agua, 3) decremento de la actividad de la ATPasa dependiendo de  $\text{Na}^+$  - $\text{K}^+$  4) decremento en la actividad de la



ATPasa dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$ , 5) incremento de la actividad de la bomba  $\text{Na-H}^+$  y 6) estimulación de factores de crecimiento (Bonnadonna, 1992)

### **Resistencia a la insulina en aterosclerosis sin factores de riesgo cardiovascular conocido.**

Aunque se ha comprobado que todas las situaciones anteriores constituyen factores de riesgo para padecer enfermedad cardiovascular, se reconoce que hay un subgrupo de pacientes que presentan aterosclerosis en ausencia de factores de riesgo conocido. Al analizar la sensibilidad a la insulina se encontró una disminución significativa de la captación de glucosa inducida, en comparación con un grupo testigo. Ya que ni la insulinemia basal ni la estimulada por la ingesta de glucosa eran altas, sugieren que la resistencia a la insulina (disgregada de la hiperinsulinemia) pudiera jugar un papel primario en la aparición de la aterosclerosis periférica (Masuzaki, 2001).

### **Síndrome de resistencia a la insulina: un concepto unificador.**

Cuando se analizó la prevalencia de las situaciones de riesgo (obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, intolerancia a carbohidratos e hipercolesterolemia) en 2930 sujetos estudiados en el San Antonio Heart Study, se encontró que la frecuencia de casos en los cuales se presentaba uno de los factores de manera aislada (p. ej., diabetes mellitus “pura”, hipertensión “pura”, etc.) era de cinco a 10 veces menor que los casos en que se observaban dos o más de estas anomalías. Es decir, en una población abierta, la presencia de sólo un factor de resistencia a la insulina aislado es rara, en contraste con la tendencia a la agregación. Aún más, la asociación de sólo dos enfermedades fue menor que la obtenida a través del cálculo de la relación aleatoria (DeFronzo R, 1982).



Al analizar los subgrupos de pacientes con sólo una enfermedad, se encontró que para cada situación dada no solamente había una alteración en el perfil de la variable que codificaba para el criterio de inclusión (es decir, la presión arterial más elevada en los hipertensos, la trigliceridemia más alta en los pacientes con dislipidemia etc.), sino que se observaba la presencia de alteraciones subclínicas en los valores de otras variables analizadas, en comparación con el sujeto normal (esto es, el hipertenso puro tenía también valores más altos de glucemia y de lípidos, el diabético “puro” tenía también valores mis altos de presión arterial, etc.) (Nilsson, 1990).

Así, en todos los subgrupos estudiados se encontró un cúmulo de alteraciones metabólico-hemodinámicas que se caracterizan por presión arterial aumentada, aumento de los valores lipídicos (en particular, aumento de la trigliceridemia y reducción de los valores plasmáticos de C- HDL), hiperglucemia relativa e hiperinsulinemia. Baste decir que, en la actualidad, hay elementos suficientes para aseverar que la resistencia a la insulina está causal y fisiopatológicamente ligada con la aparición de diabetes mellitus tipo 2 e intolerancia a carbohidratos (Reaven, 1988) y que contribuye, al menos en buena proporción, a la hiperglucemia característica de estas anomalías. En el mismo plano, existen suficientes bases experimentales para decir que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia resultante contribuyen a la génesis de la hipertrigliceridemia (Pyorrala, 1985).

Se desconocen los mecanismos íntimos por los cuales la resistencia a la insulina está presente en el paciente hipertenso y las implicaciones de causalidad que este fenómeno tiene en la génesis y mantenimiento de la hipertensión arterial sistémica. Tampoco hay evidencia sustancial que le atribuya a la insulina un papel directamente causal de la aterosclerosis (Ibidem).





No obstante, es preciso reconocer en el fenómeno de la resistencia a la insulina un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular. Todas estas enfermedades se caracterizan por imponer al sujeto un alto riesgo de padecer o morir a causa de cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, y la presencia de resistencia a la insulina es un hallazgo común en estas enfermedades, aunque no necesariamente tenga relevancia etiológica o fisiopatológica. Por lo tanto, el síndrome de resistencia a la insulina (o síndrome X como fue llamado por (Reaven, 1988) es ya un síndrome aterogénico en el sentido que la mayoría de los individuos que lo padecen tienen en asociación (clínica o subclínica) uno o más factores de riesgo cardiovascular. Si son hiperinsulinémicos o resistentes a la insulina puede o no añadir algún riesgo extra. Hasta el momento, tres grandes estudios epidemiológicos prospectivos han señalado que la presencia de hiperinsulinemia es un fuerte predictor de aparición de una enfermedad cardiovascular, independientemente de la presencia de otros factores (Martín et al., 1992.)

Además de la innegable contribución que al conocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades ha aportado la teoría de la resistencia a la insulina, también ha fundamentado, en el terreno puramente clínico, los siguientes argumentos: a) cuando se diagnostica un elemento del síndrome, deben buscarse otros elementos asociados, b) cuando se selecciona un tratamiento específico para alguna anomalía que forme parte del síndrome de resistencia a la insulina, se debe excluir la posibilidad de que esta terapéutica empeore el resto del perfil aterogénico y c) colesterol-HDL bajo, intolerancia a carbohidratos, de manera unilateral debemos tener un enfoque integral en el tratamiento de los pacientes que se presentan con el síndrome de resistencia a la insulina.

La causa de la diabetes mellitus (tipo 2) no es clara, pero la hiperglicemia que es la expresión clínica final, resulta de una combinación de la resistencia a insulina en



importantes procesos metabólicos de tejidos como músculos, tejido adiposo e hígado y defectos en los niveles de la secreción pancreática de Células  $\beta$  (Paolisso, 1992).

La causa precisa de la resistencia a insulina está por ser determinada pero está asociada con la obesidad por largo tiempo. Dado la complejidad a la homeostasis de la glucosa y que la patogénesis de la resistencia a insulina envuelve múltiples órganos; un modelo animal de resistencia a insulina en animales obesos libres de actividad del TNF-  $\alpha$ , puede ser valorado en la elucidación de cómo se induce la resistencia a insulina (Poulsen, 2001).

Se ha encontrado que el TNF-  $\alpha$  es un inductor de la resistencia a insulina en células de cultivo así como en modelos animales, para la cual se debe mapear en vivo el mecanismo por el cual el TNF-  $\alpha$  se constituye en la patogénesis del detrimento de la señalización de insulina, para ello se usan ratas Zucker obesas y delgadas, en las cuales la actividad del TNF-  $\alpha$  estaba inhibido por transferencia de genes mediada por adenovirus (O' Dea, 1992).

Se usa un vector adenovirus 5 de replicación incompetente, para expresar endógenamente un gen inhibidor TNF-a, el cual codifica una proteína química, que consiste del dominio extracelular, del receptor humano, de TNF (55KD<sub>A</sub>) unido a la cadena pesada de la Ig-G de un ratón, los animales control consistían en ratas infectadas con el mismo adenovirus portando el DNA complementario Lec-Z, codificado para B-galactosidasa. Se nota una considerable reducción en la insulina plasmática y en los niveles de ácidos grasos libres en ratas obesas con TNF; dos días después de la administración de Ad-5. El índice de sensibilidad periférica de insulina fue 50% mayor mientras que la producción de glucosa hepática fue suprimida completamente durante la hiperinsulinemia de glucosa en animales obesas TNF, sin diferencias observables entre los 2 grupos de ratas delgadas. (Stern et al, 1992)



La mejoría de la sensibilidad periférica y hepática a insulina en animales obesos fue independiente del número de receptores de insulina (IR) y de la afinidad de unión de insulina por IR, sin embargo la neutralización del TNF- $\alpha$  produjo un incremento en la fosforilación de los residuos tirosina del IR en el músculo esquelético, mientras que en el hígado no se evidencia ningún cambio (Ididem).

También se nota otro incremento en la actividad particular de la protein tirosin fosfatasa en animales obesos TNF $\alpha$ , versus controles B-galactosidasa, en tanto que la actividad de la protein tirosin fosfatasa en el hígado no mostró ningún cambio. Estos resultados sugieren que el TNF- $\alpha$  es un mediador de la resistencia a insulina en la obesidad, y probablemente module la señalización de IR en el músculo esquelético y en el hígado a través de diferentes vías. El TNF- $\alpha$  posiblemente afecte la acción de insulina en el hígado tanto en sitios distales al IR como indirectamente, tal vez a causa del incremento en la provisión de sustratos gluconeogénicos o la alteración de la contrarregulación. Además el sistema provee un modelo in vivo que es eficiente y económico para explorar los mecanismos relacionados a la resistencia a insulina inducido por TNF- $\alpha$  en una variedad de modelos genéticos de Diabetes relacionado a obesidad. (Modan,, et al., 1985)

### **Síndrome Metabólico**

Reaven, en 1988, definió como síndrome metabólico o síndrome X a una serie de factores de riesgo coronario que incluían intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertensión arterial y un perfil lipídico alterado (aumento de triglicéridos y un descenso de las lipoproteínas de alta densidad [HDL]). Posteriormente, se han agregado a este síndrome otras alteraciones, como la obesidad abdominal, presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, incremento en las concentraciones de ácido úrico.



Se han utilizado diferentes términos para referirse a este síndrome: síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome dismetabólico cardiovascular, síndrome múltiple dismetabólico o, simplemente, síndrome metabólico.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso en 1998 criterios de clasificación, según los cuales, para poder hacer el diagnóstico de síndrome metabólico, deben existir al menos uno de los dos parámetros principales y dos de los restantes (tabla 1).

Microalbuminuria	Excreción urinaria de albúmina $\geq 20\mu\text{g}/\text{min}$
<b>Tabla 1. Criterios propuestos por la OMS para el diagnóstico del síndrome metabólico.</b>	
<b>Parámetros principales</b>	<b>Definición</b>
Intolerancia a la glucosa o Diabetes Mellitus tipo 2	Glicemia de ayuno $>110 \text{ mg}/\text{dl}$ y/o 2hr post-carga $\geq 140 \text{ mg}/\text{dl}$
Resistencia a la insulina con tolerancia a la glucosa normal	Captación de glucosa por debajo del percentil 25 en clamp euglicémico-hiperinsulinémico
<b>Otros parámetros</b>	
Hipertensión arterial	$\geq 140/90 \text{ mmHg}$
Triglicéridos	$\geq 150 \text{ mg}/\text{dl}$
Colesterol de HDL (C-HDL)	Hombres $< 35 \text{ mg}/\text{dl}$ Mujeres $< 39 \text{ mg}/\text{dl}$
Obesidad abdominal	Circunferencia abdominal (cresta ilíaca) Hombres $> 102 \text{ cm}$ ; Mujeres $> 88 \text{ cm}$ o bien Índice de Masa Corporal (IMC) $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$



La gran trascendencia del síndrome metabólico radica en que las personas que lo padecen presentan un riesgo elevado de sufrir enfermedades cardiovasculares y diabetes. Debido a esto, el NCEP (National Cholesterol Education Program, 2001) lo definió en 2001 en el ATP III (Adult Treatment Panel III) por la presencia de, a lo menos tres de los criterios enunciados (tabla 2).

<b>Tabla 2. Criterios propuestos por el ATP III</b>	
<b>Factor de Riesgo</b>	<b>Niveles de corte</b>
Obesidad abdominal	*Hombres: 100 cm; Mujeres 88 cm
Triglicéridos	$\geq 150$ mg/dl
C-HDL	$\leq 40$ mg/dl - Hombres; $\leq 50$ mg/dl - Mujeres
Presión arterial	$\geq 130/85$ mm Hg
Glucosa de ayuno	$\geq 110$ mg/dl
*circunferencia abdominal	

En las últimas clasificaciones del síndrome metabólico se ha incorporado, como uno de los criterios diagnósticos, la obesidad abdominal. Esta clasificación se relaciona con el síndrome metabólico, puesto que el fenotipo abdominal significa un mayor depósito de grasa visceral y, por lo tanto, un mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemia (Poulsen, 2001).

En el hombre hay un predominio de la grasa visceral, con predominio de lipólisis por sobre lipogénesis. Esto lleva a la movilización de grandes cantidades de



ácidos grasos al hígado, teniendo como consecuencia un hiperinsulinismo por alteración del catabolismo de la insulina, hiperglicemia por aumento de la gluconeogénesis, y una hipertrigliceridemia. En la mujer predomina el tejido adiposo femoroglúteo, que presenta un metabolismo más bajo, almacena energía y sólo la libera en casos extremos como el embarazo y la lactancia. En ella predomina la lipogénesis. Esta obesidad se relaciona más a alteraciones mecánicas y circulatorias (várices, linfedema, etc) que a enfermedades metabólicas. En la menopausia por predominio de los andrógenos, se redistribuye la grasa hacia la región abdominal y visceral, comenzando a aparecer alteraciones metabólicas propias del hombre (Stern, et al 1992).

Estudios epidemiológicos han demostrado que un índice cintura/cadera mayor de 1,0 en varones y de 0,90 en mujeres se correlaciona con la resistencia a la insulina, hiperinsulinismo secundario y enfermedad cardiovascular. Por tanto, la grasa de predominio abdominal incrementa el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad coronaria (Barabieri, y Bonafe, 2002) .

En un estudio realizado en 1.209 varones finlandeses de mediana edad que fueron seguidos durante 11 años, el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular y mortalidad general fue significativamente mayor en los que presentaban síndrome metabólico (Youngren y Goldfine, 1997).

En el 2001, el NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) reportó la prevalencia del síndrome metabólico definido según los criterios del ATP III. La prevalencia del síndrome metabólico en adultos >20 años fue del 24%. En adultos >50 años, la prevalencia fue alrededor del 30%, y en  $\geq 60$  años fue el 40%. En suma, la prevalencia fue mayor en la población hispana y menor en blancos no-hispanos y en americanos descendientes de africanos. La menor prevalencia de los americanos africanos se puede explicar por los 2 criterios para



lípidos definidos por el ATP III (hipertrigliceridemia y colesterol de HDL bajo), que compensan los índices más altos de hipertensión e intolerancia a la glucosa observados en este grupo étnico (NHANES III, 2001).

La prevalencia de enfermedad coronaria (CHD) en el NHANES en la población >50 años ha sido estudiada recientemente por Alexander 2003. En este estudio, la prevalencia del síndrome metabólico entre sujetos diabéticos fue del 86%. Una prevalencia menor del síndrome metabólico fue observada en individuos con tolerancia a la glucosa alterada (el 31%) y glucosa de ayuno alterada (el 71%). La prevalencia del síndrome metabólico en el estudio de NHANES fue un 60% mayor que la prevalencia de diabetes tipo 2 en la misma población. Además, la prevalencia de CHD en los sujetos no diabéticos portadores del síndrome metabólico era intermedio, ubicándose entre la prevalencia de los individuos no diabéticos sin el síndrome metabólico y los sujetos diabéticos con el síndrome metabólico (Alexander, 2003).

Curiosamente, los sujetos diabéticos sin el síndrome metabólico (aproximadamente el 15%) tenían una prevalencia de CHD similar a la de individuos no diabéticos sin el síndrome metabólico. Aunque estos resultados necesitan ser confirmados en otras poblaciones, y particularmente en estudios prospectivos, estas observaciones sugieren que los sujetos con el síndrome metabólico definidos por el ATP III tienen un riesgo intermedio de CHD y no son equivalentes en riesgo a los individuos con solamente CHD o diabetes tipo 2 (NHANES III, 2001).

### **Resistencia a la Insulina.**

El concepto de resistencia a la insulina fue introducido hacia 1936, considerando que es uno de los marcadores tempranos del síndrome metabólico y que su determinación podría ser útil para la detección temprana de los pacientes con riesgo cardiovascular. Hay quienes consideran que el nexo de unión entre las



diferentes manifestaciones del síndrome metabólico sería la resistencia insulínica (Martin et al, 1992).

La resistencia a la insulina se define como la disminución funcional de la insulina para mantener la homeostasis de la glucosa. Como consecuencia, hay un aumento de la secreción de insulina, dando lugar a un hiperinsulinismo, compatible con una glicemia plasmática normal. Cuando este mecanismo compensatorio es insuficiente se desarrollan la intolerancia a la glucosa o la diabetes mellitus tipo 2 (Ibidem).

Asimismo, esta resistencia a la insulina puede ser el mecanismo común que conduce a otras alteraciones que involucran factores de riesgo cardiovascular, como son las alteraciones en el metabolismo lipídico (aumento de triglicéridos, disminución de HDL) y la hipertensión arterial. Además, la hiperinsulinemia puede aumentar la presión arterial por diferentes mecanismos, sin embargo, la relación entre resistencia a la insulina e hipertensión arterial continúa siendo controvertida (Ibidem).

### **Resistencia a la Insulina y Tejido Adiposo**

El tejido adiposo, el músculo, el hígado y el páncreas contribuyen significativamente a la regulación de la glicemia y el metabolismo de ácidos grasos. El trastorno inicial de resistencia a la insulina parece centrarse en el adipocito y consiste en una incapacidad para continuar almacenando ácidos grasos, secundaria a una predisposición genética, alteraciones dietéticas, etc. En este contexto, el adipocito debe ser considerado como un órgano secretor, y alguna de las sustancias y hormonas liberadas por él podrían participar en la resistencia a la insulina (Ferranini, 191).

En condiciones normales, los triglicéridos circulantes se acumulan en el adipocito una vez que han sido previamente desdoblados en ácidos grasos gracias a la





acción de la lipoproteinlipasa. Esta enzima, que se encuentra en las paredes capilares del tejido adiposo, es estimulada por la insulina, aunque existen algunas evidencias de que en los obesos puede presentar cierta resistencia a la insulina a medio y largo plazo, reduciendo la entrada de ácidos grasos en el adiposito (Ibidem).

En sujetos obesos, como resultado de que el total de la masa grasa está incrementada, hay un aumento de la concentración de ácidos grasos plasmáticos. Este incremento de ácidos grasos en la circulación llega a ser muy relevante en períodos postprandiales y, a pesar de las altas concentraciones de insulina plasmática, no pueden controlarse los altos niveles de ácidos grasos circulantes, ni su depósito como triglicéridos en el tejido adiposo. Como consecuencia de esto, en los individuos obesos hay una mayor permanencia de los ácidos grasos procedentes de la dieta en circulación. Estos ácidos grasos pueden inducir resistencia a la insulina en otros tejidos diferentes del tejido adiposo. Por lo tanto, el incremento de la disponibilidad de ácidos grasos en el plasma conduce inicialmente a su utilización por parte del músculo esquelético, a expensas de una disminución en el consumo de glucosa, mientras que en el hígado actúa como un potente estímulo para la producción de glucosa (gluconeogénesis). Además los niveles sostenidos de ácidos grasos a largo plazo pueden llegar a ser tóxicos para las células  $\beta$  del páncreas, con lo que quedaría establecida la relación entre obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 (Hansen, 1993).

### **Factor de necrosis tumoral**

Esta molécula fue identificada en 1985 por Old, y estudios posteriores la consideraron como una citocina inductora de la respuesta inflamatoria. Recientemente se ha comprobado que hay expresión y síntesis en otros tejidos, como en el músculo esquelético, el músculo cardíaco y el adiposito. Aparte de sus efectos



en el sistema inmunitario, también se han comprobado acciones en el ámbito periférico (Kahn, 1994).

El TNF-  $\alpha$  también se produce más en obesos y se relaciona directamente con la insulinoresistencia, actividad mediada por la alteración de la fosforilación del receptor insulínico. Por otro lado inhibe la expresión de la mayoría de los genes implicados en la lipogénesis, y estimula la lipólisis, la desdiferenciación y apoptosis adipocitaria, limitando la expansión grasa. El TNF- $\alpha$  es, además, capaz de disminuir la función de la insulina in Vitro, a través de la fosforilación en serina del receptor de la insulina. Esta fosforilación inhibe la actividad de la tirosinasa asociada al receptor, con el consiguiente bloqueo de la cascada de señalización (Laakso, 1991).

En personas obesas y afectadas de diabetes mellitus tipo 2, la administración de anticuerpos anti-TNF no permitió apreciar ninguna mejoría significativa de la sensibilidad a la insulina o del control glicémico. Por otra parte, estudios in vivo demuestran que, aunque la expresión del TNF- $\alpha$  está aumentada en el tejido adiposo en obesos, no lo está en la circulación sanguínea. Las evidencias de que exista una relación entre la expresión de este factor y la resistencia a la insulina son débiles, excepto en los casos de obesidad mórbida (Paolisso, et al , 1992)).

### **Adiponectina**

La adiponectina es otra de las proteínas producidas por el adipocito, también llamada AdipoQ o Acrp30 (adipocyte complement related protein). Esta molécula está relacionada con las proteínas del complemento y se ha encontrado que inhibe in vitro la proliferación de las células del músculo liso vascular (Hansen, 1993).

La presencia de esta proteína en plasma fue descubierta en 1999, demostrándose que la concentración de adiponectina es más baja en obesos que en delgados. Asimismo, se comprobó que sus niveles eran más bajos en diabéticos, en mujeres y



especialmente en pacientes con enfermedad coronaria. También está demostrado que en pacientes obesos (tanto diabéticos como no) que fueron sometidos a una reducción de un 10% de su IMC, los niveles de adiponectina se elevaron significativamente. En pacientes HIV positivos con lipodistrofia, hay una redistribución del tejido adiposo a la región abdominal con un dramático descenso en la producción de adiponectina (Caro, 1991).

En los hombres la mayor cantidad de adiponectina es de bajo peso molecular, mientras que en las mujeres, la mitad es de mayor peso molecular. Los ratones machos tienen niveles más altos de adiponectina que las hembras, y hay un aumento de los niveles cerca de la pubertad. Los niveles disminuyen durante embarazo y siguen siendo bajos durante la lactancia, sugiriendo papeles similares a la prolactina y estrógeno. En ratones transgénicos que producen tres veces más adiponectina que los controles, el aumento de la sensibilidad de la insulina, involucra un particular aumento de la respuesta hepática a la insulina. Estos ratones aumentan significativamente el peso corporal. En contraste, los ratones que no expresaban producción de adiponectina desarrollaron una marcada postprandial hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina (Ferranini, 1991).

Un descenso en los niveles de adiponectina plasmática está más estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, que con el grado de adiposidad y de tolerancia a la glucosa. La conexión entre los niveles de adiponectina y resistencia a la insulina está demostrada por datos indirectos, obtenidos en tratamiento con fármacos que mejoran la resistencia a la insulina y descienden los niveles de glicemia y de insulina plasmática. La administración de estos fármacos, tanto en personas resistentes a la insulina como en modelos de roedores, produce un incremento significativo de la concentración de adiponectina. Por lo tanto, se establece una relación inversa entre la resistencia a la insulina y los niveles de adiponectina que sugiere que esta proteína desempeña un papel en la sensibilidad a la



insulina, aunque su importancia todavía no está totalmente definida ( (Defronzo, 1987).

La relación entre el cambio de estilo de vida y los niveles de adiponectina no está demostrada. Takanami et al (1998) estudiaron a 28 personas de mediana edad que participaban en un programa de tres meses de ejercicio, demostrando que el aumento de los niveles de adiponectina en un promedio del 11%, no correlacionaron con los cambios en la grasa total y visceral, que disminuyó 13% y 12%, respectivamente. Ishii et al. (2001) compararon 14 sujetos con diabetes tipo 2 después de 4 a 6 semanas de ejercicio aeróbico más dieta contra 13 individuos solamente con dieta. La sensibilidad de la insulina mejoró en el primer grupo, correlacionándose con los cambios en los niveles de adiponectina. Havel et al. (1987) estudiaron a 21 hombres y mujeres normopeso sometidos a dieta entre 800 y 600 kcal/día, respectivamente, durante 7 días, demostrando una disminución en los niveles plasmáticos de insulina entre 10 a 6  $\mu\text{U}/\text{ml}$  en mujeres y 7 a 2  $\mu\text{U}/\text{ml}$  en hombres. En suma, hubo una disminución del 6% y del 5% de la masa grasa corporal, con un aumento en los niveles de adiponectina del 11% en mujeres y una disminución del 20% en hombres. Estos resultados sugieren un efecto modesto sobre la restricción calórica y diferencias entre los sexos en la regulación de la adiponectina, no desempeñando al parecer un papel en el aumento de la sensibilidad de la insulina con la pérdida de peso corporal, en hombres.

La leptina, descubierta en 1994 por Zhang, es una proteína de 167 aminoácidos que controla la expresión de diversos neuropéptidos implicados en la regulación de la ingesta y el gasto calórico.

Su administración intraperitoneal o intraventricular produce una disminución de la ingesta alimentaria, y un aumento del gasto calórico y de la actividad física, acciones mediadas por la inhibición del neuropéptido Y, y estimulación de la pro opio



melanocortina y el factor liberador de corticotrofina, entre otros. En humanos obesos los niveles de leptina están aumentados en relación al grado de adiposidad y de hiperinsulinemia, lo que ha llevado al concepto de leptinorresistencia. Esta hiperleptinemia ha sido involucrada en la insulinoresistencia del obeso a través de alteraciones en la fosforilación del receptor insulínico (Zhang, 1994)

### **Proteína C reactiva (PCR)**

La PCR hace referencia a un reactante de fase aguda de la inflamación y, por tanto, su concentración está aumentada en las afecciones que implican respuesta inflamatoria. Esta molécula fue descrita en 1930 al observar que reaccionaba con el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae*. (Soltero, 2002)

El Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) estudió a 1.008 individuos, un tercio de los cuales tenía intolerancia a la glucosa, para determinar la relación entre los marcadores inflamatorios y la sensibilidad de la insulina. El estudio demostró que los niveles de proteína C reactiva (PCR) se asociaban particularmente a sensibilidad de la insulina, a IMC, y a la presión arterial sistólica. Los estudios realizados en familiares de pacientes con diabetes tipo 2 demostraron que el factor VII, el fibrinógeno, y los niveles del factor de von Willebrand estaban elevados en los parientes que tenían niveles más altos de insulina, niveles más bajos del colesterol de HDL, niveles más altos de triglicéridos, y niveles más altos de PAI-1. Barzilay (1987) precisó que en este ajuste estos factores deben ser considerados como factores inflamatorios, más que relacionarlos como vías de coagulación.

Esta hipótesis es apoyada por otros estudios, entre ellos el realizado a un total de 201 mujeres sanas con peso normal, sobrepeso y obesidad a las que se realizaron medidas antropométricas y bioquímicas, además de determinarse la PCR. Los resultados evidenciaron la relación entre la acumulación de grasa abdominal, la resistencia a la insulina (medida por HOMA) y los niveles de PCR (Chacin, 2001).



Asimismo, en otro estudio realizado a 27.939 mujeres a las que se siguió durante 8 años, se ha visto que las que evidenciaron valores más altos de PCR presentaron mayor prevalencia de acontecimientos cardiovasculares, por lo tanto se ha sugerido como un buen predictor de riesgo cardiovascular. No obstante, algunos autores recomiendan un uso limitado de la medición de la PCR a la hora de decidir sobre la necesidad de iniciar un tratamiento moderado o intenso de los factores de riesgo (Soltero, 2002).

### **Factor inhibidor de la activación del plasminógeno**

El factor inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1) fue identificado en el plasma a principios de la década de 1980. El fenómeno de la fibrinólisis está regulado por mecanismos activadores e inhibidores, y el plasminógeno es la globulina que inicia la fibrinólisis. Por tanto, un incremento en la concentración de su principal inhibidor (PAI-1) aumentaría el riesgo de enfermedades cardiovasculares de origen trombótico (Barbieri y Bonafe, 2002).

La secreción de PAI-1 por el tejido adiposo es mayor en la grasa visceral que en la grasa subcutánea, lo que podría relacionarse con el incremento de los niveles observados en la obesidad de tipo central. La mayor síntesis de I- PAI en obesos hiperinsulinémicos, junto a la hiperfibrinogenemia son los principales responsables de la hipercoagulabilidad y mayor riesgo de eventos cardiovasculares en obesos, lo cual se ve potenciado por la mayor agregación plaquetaria inducida por la hiperleptinemia (Ibidem).

Por otra parte, algunos autores han podido cuantificar la expresión de PAI-1 en un estudio realizado a un grupo de pacientes sometidos a un bypass aortocoronario como resultado determinó que un aumento en la expresión de PAI-1 a nivel de los injertos puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis en el postoperatorio. Asimismo, un estudio publicado recientemente demuestra que la PCR



estimula la producción de niveles elevados de PAI-1 en las células endoteliales aórticas ((Gule y Haffner, 1990).

### **Síndrome Metabólico y la Obesidad**

Recientemente se ha dado el nombre de Síndrome Metabólico, conocido también como Síndrome X o Síndrome de Insulina Resistencia, a la existencia de un conjunto de 3 ó más factores de riesgo en un individuo, los cuales determinan un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular (Camejo, 1998).

Entre las patologías más frecuentes asociadas a la obesidad destacan: la hipertensión arterial, la diabetes y el colesterol elevado. Precisamente, la presencia de tres o más de estos factores de riesgo hoy se conoce como Síndrome Metabólico, el que aumenta las posibilidades de padecer algún tipo de enfermedad cardiovascular.

Este mal, denominado la Epidemia del siglo XXI, tiene como base la resistencia por parte del organismo al normal funcionamiento de la insulina. El obeso padece una enfermedad que va más allá de un problema estético. Es una patología que debe y puede ser tratada, para lo cual el paciente tiene que comenzar por la evaluación de un especialista (Chacin , 2001).

Una de cada 5 personas del mundo occidental es considerada una bomba de tiempo cardiovascular, por tener el Síndrome Metabólico.

La obesidad conduce al desarrollo del Síndrome Metabólico. Se ha encontrado que la pérdida de peso es la única intervención que mejora todos los factores de riesgo observados en los pacientes con Síndrome Metabólico.

En consecuencia, el tratamiento más eficaz de la obesidad logra los mejores resultados en el tratamiento o prevención del Síndrome Metabólico (12º Congreso Europeo de Obesidad (ECO), Helsinki, Finlandia, 2002).



### 2.3. Definición de Términos Básicos

- **Acido Úrico:** Es el producto del catabolismo de las purinas. Su incremento en sangre se denomina hiperuricemia. En femenino entre 2,5 y 7,5 mg/dl y en masculinos entre 4 y 8,5 mg /dl.

- **Colesterol:** Sustancia Lipoproteica sintetizada en el hígado compuesta por varias fracciones y es el principal componente de la bilis, interviene activamente en la síntesis de hormonas y pared celular.

- **Diabetes Mellitus:** Desorden metabólico caracterizado por hiperglicemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina.

- **Diabetes Mellitus Tipo 2:** Trastorno crónica de etiología múltiple que se caracteriza por inicio generalmente insidioso de los síntomas; donde los niveles de insulina pueden estar disminuidos, normales o aumentados asociándose en este caso con insulina resistencia.

- Hiperglicemia: Aumento de los niveles de azúcar en sangre.

- Hiperinsulina: Aumento de los niveles de insulina en sangre.

- **Insulina:** Hormona secretada por el páncreas cuyo objetivo es controlar los niveles de azúcar en sangre.

- Poliuria: Aumento en la excreción del volumen urinario en 24 horas.

- Síndrome Resistencia a la Insulina: Cuadro clínico constituido por Hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, obesidad y dislipidemia.





-**Triglicéridos:** Forman parte de las lipoproteínas los cuales pueden ser de naturaleza endógena y exógena. Reciben el nombre de su estructura química.

-**Insulina Resistencia:** La disminución en la respuesta a la insulina para estimular la captación periférica de glucosa.

#### 2.4 Sistema de Variables.

Variable Independiente

Alteraciones metabólicas

- Variable Dependiente:

Insulina Resistencia

#### 2.4. Operacionalización de las Variables.

Variables	Dimensión	Indicadores
Alteraciones Metabólicas	Elevación de los parámetros normales en sangre	Niveles séricos de la: - Insulina - Glucosa - Colesterol Total y



		Fraccionado. - LDL/HDL/VLDL - Triglicérido - Acido Úrico
Insulina Resistencia	Disminución en la respuesta a la insulina para estimular la captación periférica de glucosa .	- Hiperglicemia - Hiperinsulinemia - Perfil Lipidico (Colesterol: VLDL, LDL, HDL) - Triglicéridos - Acido Úrico.



## **CAPITULO III**

### **MARCO METODOLOGICO.**

#### **3.1. Tipo y diseño de Investigación.**

Se utilizó un diseño de investigación no experimental, porque ella se realizó sin manipular deliberadamente las variables. Es decir, no hacemos variar intencionalmente la variable independiente. Lo que hacemos es observar el fenómeno tal y como se da en su contexto natural, para después analizarlo. (Hernández, R y otros 1991).

La modalidad del diseño seleccionado fue la de transeccional descriptivo, de tipo correlacional, el cual tiene como objeto indagar la incidencia y los valores en que se manifiesta una o más variables. La utilización de este tipo de diseño, es debido a que los resultados servirán para determinar la incidencia y los valores en que se manifiesta una o más variables.

#### **3.2 Población y muestra.**

##### **3.2.1 Población.**

Tamayo (1997), define población como “personas o elementos cuya situación se está estudiando”.

Conviene destacar al respecto que para Polit y Hungler(200), el término población denota “el conjunto o totalidad de los objetos, sujetos o miembros que



cumplen con un conjunto determinado de especificaciones”. La población es de tipo heterogénea ya que esta conformada por diferentes tipos de pacientes.

La población de estudio estuvo representada por todos los pacientes que ingresaron al Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez” durante el período comprendido entre Enero – Agosto 2004.

### **3.2.2 Muestra.**

Tamayo (1997), define la muestra como “la parte representativa de la población que se investiga” o el subconjunto de la población que se ha tomado para realizar el estudio.

Para la escogencia de la muestra se utilizó la técnica de muestreo estratificado, debido a que todos los elementos de la muestra son proporcionales a su presencia en su población. Estuvo conformada por 100 pacientes admitidos en los servicios de Medicina Interna y en la emergencia con al menos una anormalidad metabólica asociada a SRI: hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia. Se excluyeron del estudio todos los pacientes con diagnósticos de DM o con antecedentes de familiares con DM.

### **3.3. Técnica de Recolección de Datos.**

La recopilación de los datos objetos de estudio se realizó a través de un protocolo diseñado por el investigador, el cual permitió evaluar al paciente tomando en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, niveles de insulinemia, glucemias en ayunas y postprandiales, y valores de los lípidos y además se realizó análisis de la insulino-resistencia a través del método HOMA: Se realizó la toma de muestra de sangre del pliegue del antebrazo, siendo depositada en tubos de ensayos, se



determinaron los niveles séricos de glucemia- insulina, en diferentes tomas e intervalos (Ayuna y Postprandial).

El Modelo de Determinación de Homeostasis HOMA (homeostasis modela assessment), es un modelo basado en datos fisiológicos obtenidos de experimentos y formulaciones matemáticas que describen las relaciones entre la glucosa y la insulina en ayuna. Este modelo ha sido comparado y validado con el método del clamp y con la prueba de tolerancia a la insulina entre otros, y entre sus ventajas se encuentran el de ser de simple aplicación, económico y no invasivo, lo que constituye una gran ventaja.

#### **Análisis de la insulino-resistencia a través del HOMA.**

Para la estimación de la sensibilidad insulínica y la función de la célula beta se utilizó el HOMA (Homeostasis modela Assessment) a través de las siguientes fórmulas:

Insulino Resistencia

$$(HOMA \text{ IR}) = (\text{Insulina en Ayuno (U/mL)} \times \text{Glucosa en Ayuno (mmol/L)})/22,5$$

$$(HOMA) = 20 \times \text{insulina en ayuno (U/mL)} / (\text{Glucosa en Ayuno (mmol/L)} - 2,5)$$

Pacientes  $> 2,5$  con insulina en ayuna (U/mL)

Las alteraciones metabólicas se definieron de acuerdo a los valores según el ILIB (Internacional Lipid Information Bureau, 2001):

- Colesterol  $\geq 240$



- Glucosa  $\geq$  140 mg/dl
- Triglicéridos  $>$  200
- Insulina Basal  $>$  14 MUL/ml
- Glicemia Ayunas  $\geq$  100

### **Procedimiento:**

### **Determinaciones Bioquímicas**

Los sujetos concurren al laboratorio con 12 horas de ayuno previo y una dieta isocalórica en la última comida, sin ingestión de alcohol. Se extrajo sangre por punción de la vena del brazo. Los sueros se separaron dentro de las dos horas y se fraccionaron en alícuotas. Dentro de las 4 horas de la extracción se determinó: glucosa, colesterol (CT), triglicéridos (TG), ácido úrico y colesterol de HDL, VDL y LDL). Las otras alícuotas se colocaron en freezer a  $-20$  °C para la posterior determinaciones de insulina. Los análisis de glucosa, CT, TG y ácido úrico fueron determinados por métodos enzimáticos con colorimetría final según Trinder, C-HDL por precipitación selectiva con ácido fosfotúngstico. La insulina se determinó por medio de radioinmunoanálisis. El colesterol de LDL (C-LDL) se obtuvo por cálculo según la fórmula de Friedewald.

Calibración de los métodos: Se calibró un "pool" de sueros respecto de un estándar secundario y se colocó en una congeladora a  $-20$  °C. Se descongeló una muestra del pool para cada ensayo.

Estimación de la Insulino-Resistencia (IR): Se calculó utilizando las concentraciones de glucosa e insulina de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$IR = \text{Insulina} / (22,5 \times e^{-\ln \text{ glucosa}})$$



La cual puede describirse como:

$IR = ([Glucosa] \times [Insulina]) / 22,5$  donde las concentraciones de glucosa se expresan en mmol/l y de insulina en mUI/L.

El valor fue de 2,5 de insulina en mUI/L.

### **3.4 Instrumentos de Recolección de la Información.**

Para la recolección de la información requerida para el estudio se diseñó un formato elaborado por el investigador que permitió la agrupación y recolección de los datos y agilización de la tabulación del mismo (apéndice 1)

### **3.5. Validez y confiabilidad.**

El instrumento que se aplicó en la investigación, fue sometido a una validez de contenido, usando como técnica el criterio de juicio de experto.

El instrumento fue analizado por el especialista de metodología de investigación y los especialistas del área ( Medicina Interna ) .

A través del juicio de experto se determinó la consistencia, organización, claridad, pertinencia y redacción del mismo.



### **3.6. Técnica, resultados y análisis de los datos.**

La técnica, procesamiento de los datos obtenidos se realizó mediante tres procesos básicos: codificación, tabulación, construcción de tablas; los resultados estadísticos serán según su significancia. Para contabilizar los datos obtenidos se utilizó el sistema de tabulación manual, la cual es considerada por Best (1994), como “la interpretación de los datos que consiste en la observación y descripción de las características y propiedades de objetos o hechos con el propósito de descubrir las relaciones entre variables. De esta manera los resultados obtenidos de la investigación se tomaron de acuerdo al porcentaje y promedio; y el análisis para la verificación estadística de los resultados se basó en la medida de la tendencia central (media, moda desviación estándar.)





## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS.

Tabla N° 1

**PACIENTES SEGUN INSULINO RESISTENCIA Y SEXO. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ. CIUDAD BOLIVAR. ESTADO BOLIVAR. ENERO - AGOSTO 2004.**

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJES	IR	
	(Fx)	(%)	Fx	%
FEMENINO	75	75	29	70,8
MASCULINO	25	25	12	29,2
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

En la tabla N° 1 representa pacientes segun insulina resistencia y el sexo, del total de 100 pacientes estudiados fue más frecuente en el sexo femenino en un 75% (75 casos) que en el masculino con un 25 % (25 casos); presentando IR en el sexo femenino el 29 % y en el masculino el 12 % de los pacientes.

**Tabla N° 2**

**PACIENTES CON INSULINO RESISTENCIA SEGÚN LA EDAD.  
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ.. CIUDAD  
BOLIVAR. ESTADO BOLÍVAR. ENERO - AGOSTO 2004.**

<b>EDAD (años)</b>	<b>IR</b>	
	<b>Fx</b>	<b>%</b>
20 – 29	11	25
30 – 39	6	13,6
40 – 49	13	31,7
50 – 59	9	20,5
60 – 69	2	4,5
<b>TOTAL</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

En la tabla N° 2 representa los pacientes con insulino resistencia según la edad, el grupo etareo más frecuente fue el grupo comprendido entre 40 – 49 años con un 30 % (30 casos) y en menor proporción se3 observó al grupo etáreo entre 60 – 69 años.



**Tabla N° 3**

**INDICADORES DE ANORMALIDADES METABÓLICAS SEGUN  
INSULINO RESISTENCIA Y SEXO. COMPLEJO HOSPITALARIO  
UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ. . CIUDAD BOLIVAR. ESTADO  
BOLIVAR. ENERO - AGOSTO 2004.**

INDICADORES BIOQUIMICOS	MASCULINO		FEMENINO	
	N= 12		N= 29	
	Fx	%	Fx	%
Colesterol Total $\geq$ 240 mg.	4	9,7	8	19,5
C – HDL $\leq$ 35 mg.	12	34	26	63
C – LDL $\geq$ 160 mg/dl	5	12	4	9,7
A. Úrico $>$ 8 mg	10	24	27	65
Glicemia postprandial $>$ 140 mg/dl	2	4,8	4	9,4
Triglicéridos $>$ 200 mg.	7	17	10	24
Insulina Basal $\geq$ 12 UL/ml	12	29	22	53,6
Glicemia. Ayunas $\geq$ 100 mg/dl	6	14	5	12

La tabla N° 3 representa los indicadores bioquímicos los más relevantes fueron: el ácido úrico (63%), el C- HDL  $\leq$  35 (65 %) y la insulina basal 12 UL/ml (53,6%) en la población que presentó índice de insulina resistencia, siendo siempre el sexo femenino el predominante pero no concluyente ya que este triplico en proporción al sexo masculino.

**Tabla N° 4**

**INDICADOR DE ANORMALIDAD METABÓLICAS SEGÚN INDICE DE RESISTENCIA. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ CIUDAD BOLIVAR. ESTADO BOLIVAR. ENERO - AGOSTO 2004.**

INDICADORES BIOQUIMICOS	< 2,5 N= 59		≥ 2,5 N= 41	
	Fx	%	Fx	%
Colesterol Total ≥ 240 mg	0	0	4	9.7
C – HDL ≤ 35 mg	17	29	23	56
C – LDL ≥ 160 mg/dl	6	10	6	14.6
A. Úrico > 8 mg	2	3	5	12.1
Glicemia > 140 mg/dl	5	8	17	41.4
Triglicéridos > 200	0	0	27	65.8
Insulina Basal ≥ 12 MUL/ml	3	5	8	19.5
Glicemia. Ayunas ≥ 100 Mg/dl	10	17	27	65.8

En la presente tabla N° 4 se representa la población de 100 pacientes conformadas por 59 pacientes insulinas sensibles y 41 con insulina resistencia. Siendo relevante la alteración lipídica de: triglicéridos > 200 en un 65,8 % y para la fracción del C-HDL ≤ 35 mg en 56%, Glicemia. Ayunas ≥ 100 Mg/dl en 65.8% y



Glicemia > 140 mg/dl en un 41.4%; quedando los otros indicadores en el orden de frecuencia como se describen en la tabla.



**Tabla N° 5**

**NIVELES DE COLESTEROL TOTAL EN PACIENTES CON INSULINO  
RESISTENCIA SEGÚN SEXO. COMPLEJO HOSPITALARIO  
UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ. CIUDAD BOLIVAR. ESTADO  
BOLIVAR. ENERO - AGOSTO 2004.**

NIVELES DE COLESTEROL TOTAL						
SEXO	≤ 240		≥ 240		TOTAL	
	Fx	%	Fx	%	Fx	%
Femenino N= 29	21	63,6	8	19,5	29	71
Masculino N= 12	8	36,4	4	9,7	12	29
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>29</b>	<b>29</b>	<b>71</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

En la tabla n° 5 se representa los niveles de colesterol total en pacientes con insulina resistencia siendo más representativo los niveles  $\leq 240$  en el sexo femenino en un 63,6%, y en el masculino en un 36,4 %.



Tabla N° 6

**NIVELES ALTERADOS DE COLESTEROL FRACCIONADO SEGÚN EL  
INDICE DE RESISTENCIA Y SEXO. COMPLEJO HOSPITALARIO  
UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ. CIUDAD BOLIVAR. ESTADO  
BOLIVAR. ENERO - AGOSTO 2004**

SEXO	C- HDL ≤ 35		C-LDL ≥160	
	Fx	%	Fx	%
Femenino = 29	26	51	6	14
Masculino N= 12	12	19	6	14

---

En la tabla N° 6 representa el total de pacientes con niveles de colesterol fraccionado según el índice de resistencia, donde puede observarse la distribución de pacientes según el sexo predominando el sexo femenino con C- HDL  $\leq 35$  en un 51 % y en el masculino en un 19 %; siendo la proporción no significativa ya que la población femenina es mayor tres veces que la masculino en este estudio; siendo la proporción no significativa en el C – LDL.

**Tabla N° 7**

**NIVELES DE TRIGLICERIDOS EN PACIENTES CON INSULINO  
RESISTENCIA SEGÚN SEXO COMPLEJO HOSPITALARIO  
UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ. CIUDAD BOLIVAR. ESTADO BOLIVAR.  
ENERO - AGOSTO 2004.**

SEXO	≤ 200		≥ 200		
	Fx	%	Fx	%	IR
Femenino					
N= 29	19	46	10	24	29
Masculino					
N= 12	5	12	7	17	12

En la tabla N° 7 se representa la distribución de los niveles de triglicéridos en pacientes con insulina resistencia según sexo, siendo más significativa la proporción  $\leq 200$  en pacientes femenino en un 46 % y en masculino en un 12 %. Sin embargo es importante destacar que más del 50 % de la muestra del sexo masculino estuvo con un valor  $\geq 200$ .





Tabla N° 8

**HIPERGLICEMIA EN AYUNA Y POSTPRANDIAL SEGÚN INDICE DE RESISTENCIA A LA INSULINA. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ. CIUDAD BOLÍVAR - ESTADO BOLIVAR. ENERO - AGOSTO 2004.**

GLICEMIA mg/dl			IR	
	Fx	%	Fx	%
Ayuna				
≤100	6	14	29	70
Postprandial				
1 Hrs	11	26	29	70
≥ 140				

En la tabla N° 8 se representa la distribución de glicemia en ayuna y postprandial según el índice de resistencia a la insulina teniendo mayor prevalencia la alteración en la glicemia postprandial en un 26 %.



**Tabla N° 9**

**NIVELES DE INSULINA EN PACIENTES SEGÚN EL SEXO. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO RUIZ Y PÁEZ. CIUDAD BOLÍVAR - ESTADO BOLIVAR. ENERO - AGOSTO 2004.**

SEXO	IR					
	BASAL ≥12		POSTPRANDIAL ≥ 66		TOTAL	
	Fx	%	Fx	%	Fx	%
Femeninos N= 29	22	54	21	51	29	71
Masculinos N= 12	12	29	5	12	12	29

En la tabla N° 9 se representa los niveles de insulina basal y postprandial en pacientes según el sexo siendo siempre el femenino el más relevante con un nivel de insulina basal  $\geq 12$  en un 54 % y postprandial  $\geq 66$  en un 51 %, sobre el masculino en un 29 % en la basal y 12 % en la postprandial.



#### 4.2. Discusion.

Los datos encontrados en este estudio difieren de los resultados obtenidos en el estudio prospectivo D.E.S.I.R. en Francia (Vol, et al, 1997,) quien sobre una población de 5.207 sujetos de 30 a 65 años de ambos sexos informó una prevalencia de SM de 17 % en los varones y 9 % en las mujeres ; siendo el SM definido por la presencia de dos ó más factores de riesgo entre los siguientes : insulinemia en ayunas  $> 10$  mU/L, glicemia  $>6,6$  mM/L, TG  $> 2,3$  mM/L, presión arterial  $\geq 160/95$  mmHg, C-HDL  $<40$  mg/dl, relación cintura/cadera  $\geq 1,00$  en el varón y  $\geq 0,90$  en la mujer y microalbuminuria  $> 20$  mg/L ; la alteraciones metabólicas resultados más frecuente en los varones que en las mujeres en todos los intervalos de edad estudiados con un marcado incremento de SM en las mujeres luego de los 54 años. En este trabajo se halló una prevalencia de SM de 12,6 % la cual se asemeja bien a la informada en los estudios precedentes, sin embargo, no se hallaron diferencias significativas entre sexos. estos datos difieren de los obten8do en este estudio donde se tomaron en cuenta sujetos entre 20 a 69 años de ambos sexos siendo de mayor prevalencia la población femenina en el grupo etario entre 40 a 49 años, la presencia de alteración metabólica se definió por la presencia de los factores como: Colesterol Total  $\geq 240$  mg, C – HDL  $\leq 35$  mg, C – LDL  $\geq 160$  mg/dl, A. Úrico  $> 8$  mg, Glicemia postprandial  $> 140$  mg/dl, Triglicéridos  $> 200$  mg Insulina Basal  $\geq 12$  UL/ml y en Glicemia. Ayunas  $\geq 100$  mg/dl.

La comparación de la prevalencia de alteraciones metabólicas entre los distintos autores se hace difícil porque existen diferentes criterios para informarlo y porque los valores de corte utilizados para cada parámetro suelen ser diferentes. Se ha reportado que aproximadamente un 10 a 20 % de los humanos caucásicos tendrían presente la insulino-resistencia, sin tener en cuenta los diabéticos. Con respecto a los Triglicéridos  $\geq 200$  mg/dl en el 17 % que se manifestó este valor el mismo 17 % presento Índice de Insulino resistencia. Los sujetos que superaban los 52 años



tuvieron mayor prevalencia de SM que los menores de esta edad. (Hansen B.C., 1993 ). Estos resultados difieren de los obtenidos en este estudio donde la insulina resistencia se manifestó en pacientes en edad comprendida entre 40 a 49 años respecto a los Triglicéridos  $> 200$  mg/dl.

Vol et al.199, en el Estudio D.E.S.I.R. informó en varones una prevalencia de 8 % entre los 30 y 34 años y alcanzó 28 % entre los 60 y 64 años ; en mujeres, en cambio, hasta los 54 años no sobrepasó el 8 %, pero luego de esta edad subió abruptamente hasta alcanzar un 19 % entre los 60 y 64 años. El aumento de la edad actuaría sobre los distintos componentes del SM por diferentes caminos y existiría una diferente expresión de los tejidos a la sensibilidad a la insulina, aumentando la insulina - resistencia y contribuyendo a la presencia del SM de acuerdo a lo planteado por Hansen, 1993. Sin embargo, estaría en controversia si este aumento de la insulina - resistencia es una consecuencia biológica del envejecimiento o si se produce por la acción de factores relacionados con el medio ambiente o estilo de vida, como son la obesidad incrementada, mayor distribución grasa central o inactividad física según lo plantea Muller et al R.,1996.

En este trabajo hubo diferencia significativa entre ambos sexos para IR y el valor de corte utilizado fue  $> 2,5$ , resultados que difieren de los obtenidos por Ferranini E., et al 1997. En un estudio anterior en mujeres post-menopáusicas donde se halló que el índice de insulino-resistencia. En este trabajo no hubo diferencias entre sexos para IR y el valor de corte utilizado fue 3,1. La comparación de la frecuencia de factores de riesgo entre sujetos con  $IR > 3,1$  vs.  $IR < 2,1$ .

Fernández V et al 2006, en un estudio estableció los niveles basales de insulina en una población del estado Zulia. Se estudiaron 1703 individuos (1175 mujeres y 528 hombres) de 5 subregiones sanitarias del Estado Zulia (Maracaibo, Guajira, Perijá, Sur del Lago de Maracaibo, y Costa Oriental del Lago de Maracaibo). A cada



individuo se tomó en ayuna, muestras de sangre venosa y se determinaron las concentraciones de glicemia, triglicéridos, colesterol total y HDL-C empleando métodos enzimáticos, e insulina por radioinmunoensayo. lo que coinciden con lo realizado en este estudio donde se tomaron los mismo parámetros para los niveles insulina resistencia.

De acuerdo a los puntos de corte mencionados en este estudio, el grupo de sujetos con alteraciones metabólicas podría clasificarse como hiperinsulinémico. La hiperinsulinemia es un marcador de baja sensibilidad a la insulina. Estudios prospectivos de Pyörälä M, et al, 1998 y transversales de Després J et al 1996 y Stout R 1990, han establecido relación entre hiperinsulinemia. La insulínemia generalmente está inversamente relacionada con la sensibilidad a la insulina Kahn S, et al 1993, esta relación no es lineal y está ausente en individuos diabéticos Ludvik B, 1995 en donde una significativa proporción presenta baja sensibilidad a la insulina Howard G, et al 1999 y otros estudios Watarai T, et al 1999 y Wohlin M, et al 2003, han demostrado que la baja sensibilidad de la insulina está asociada con aterosclerosis.

En los sujetos estudiados se observó una disminución de los niveles basales de insulina a medida que avanzaba la edad. Ryu y col. 2005, consideraron a los valores de insulina, HOMA y el índice cuantitativo a la sensibilidad a la insulina (QUICKI) como índices indirectos de la sensibilidad de la insulina. De acuerdo a esta proposición, el descenso observado en los niveles de insulina en los individuos mayores de 60 años, pudiera ser un indicador de la disminución de su sensibilidad a la insulina.

La resistencia a la insulina se asocia con la hiperinsulinemia, la cual provoca alteraciones metabólicas que inciden en la prevalencia e incidencia de enfermedades crónicas, entre las cuales se destacan: aterosclerosis, hipertensión arterial, obesidad, y



diabetes mellitus, y dislipidemias estos datos coincide con lo planteado por Jenkins, D 2002.

En este estudio al investigar la asociación de las alteraciones metabólicas en relación con insulino resistencia encontramos que los resultados con mayor prevalencia fue en las mujeres siendo no concluyentes para este estudio ya que el sexo femenino triplicó la muestra masculina.



## CAPITULO V

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 5.1. Conclusiones.

- La muestra no fue distribuida equitativamente por el sexo.
  
- Las anomalías metabólicas evaluadas como indicadores de insulino resistencia se observaron con mayor frecuencia en el grupo etario de 40 – 49 años.
  
- La insulina resistencia se observó en una proporción significativa de la muestra estudiada
  
- Se pudo evidenciar correlación entre dislipidemia, hiperinsulinemia e hiperglicemia y/o insulina resistencia.

#### 5.2 Recomendaciones.

1. Identificar a los portadores de SM y aplicar los mayores esfuerzos en el tratamiento para disminuir la frecuencia de factores de riesgo modificables y prevenir la diabetes mellitas tipo 2.
  
2. Establecer periódicamente controles de manera individualizada en cada paciente, según los distintos factores de riesgos presentes, su evolución y el nivel de control alcanzado.



3. Realizar seguimientos en pacientes que presenten una o más alteraciones metabólicas con el fin de mejorar dichos cambios para evitar la insulina resistencia.
4. Desarrollar programas específicos de educación sanitaria que proporcionen individualizadamente la información e instrucción necesarias para alcanzar los objetivos propuestos.





## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Barbieri M, Bonafe M. LL (2002) Paraoxonase genotype is associated with a more severe degree of homeostasis model assement IR in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab; 87:222-5.
- Baumgartner- Parzer SM.(2001) The endothelium as a metabolic and endocrine organs: its relation with insulin resistance. Exp Clin Endocrinol Diabetes;109(Suppl 2): S166-S179.
- Bonadonna R C. (1992) Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. Diabetes Care 15:318.
- Bjorkman O, Reichard GA, (1985) The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. Diabetes 34:580.
- Bonnadonna RC. (1992) Pathogenesis of NIDDM: A Precarious Balance between Insulin Action and Insulin Secretion. En: International Textbook of Diabetes Mellitus. chichester, Inglaterra, Editorial J. Wiley & Sons 569.
- Bouchard C. (1992) Genetic aspect of human obesity. En: Obesity Biororp P, Brocloff BN (ed.) Philadelphia, Lippincoit, 343.
- Buzzigoli G.(1987) Insuline resistance in essential hypertension. N Engl J Med 317:350.
- Brick H, Stimmler L, Had q jr, Arai Y (1964) Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. j Clin Endocrinol 24: 1076.
- Caro JF. ( 1991) Insulin resistance in obese and non obese man. J Clin Endocrino Metab; 73: 691-695



DeFronzo RA, Lilly y Lecture (1987): The triunvirate: Beta cell, muscle, liver: A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37:667.

DeFronzo R, (1982) The pathogenesis of non-insuline depend diabetes. An update. *Medicine* 61:125.

Del Prato, Ferrannini E, DeFronzo R (1986): Evaluation of insulin sensitivity in man. En: *Methods of Diagnostic Research Vol. II: Clinical methods*. Clarke Larner and Pohl, Editors. Ed. Wiley Interscience. Charlotevile, Virginia 36.

Ducimetiere P, (1980) Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle aged population. *Diabetologia* 19: 205.

Ferrannini E, Locatelli L, equier E, Felberj P (1989) Differential effects of insulin and hyperglucernia on intracelular glucose disposition in man. *Metabolism* 38:459.

Ferrannini E, (1991) Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetología* 34:416.

Fournier AM, (1986) Blood pressure, insuline and glycemia in non diabetic subject. *Am J Med* 80:861.

Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F Tohey T Reaveng. (1981) Assessment of insulin resistance with the insulin supression test and the euglycemic clamp. *Diabetes* 30:387.

Groop LC, Bonadonna RC, Del Prato S, et al. (1989) Glucose and free fatty acid metabolism in non insulin depend et diabetes mellitus:evidence for multiple sites of insuline resistente. *J Clin Invest* 84:205.



- Gulle G, Haffner S. (1990) What is inherited in NIDDM (Abstract Diabetes 39:(Suppl I) 116.
- Hansen B.C., (1993) Genetics of insulin action. *Baillere's Clinical Endocrinology and Metabolism International Practice and Research*, 7(4) :1033-1061
- Harano Y, Ohgaku S, Hidika H, Haneda K, Kikkawa R, Shigeta Y, Abe H. (1977) Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity *J. Clin Endocrinol Metab* 45:1124.
- Haffner SM. (1992) Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals: The San Antonio Heart Study, *Hypertension* 20:38.
- Kahn R, Smith Rj, Chin WW.( 1992) Mechanism of action of hormones that act the cell surface. *Williams Textbook of Endocrinology*, 8a. ed. Wilson j D, Foster DW (ed.) Philadelphia. WB Saunders; 91.
- Kahn R.(1994) Insulin action, diabetogenes, and the cause of typo II diabetes. *Diabetes*; 43: 1066-1084.
- Kolterman OB, InseIJ, Sackow, Olefsky JM. (1984) Mechanison of insulin resistance in human obesity: Evidence for receptor and postreceptor defects. *J Clin Invest* 65:1272.
- Laakso M,(1991) Asyntomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 11: 1068.
- Masuzaki H, Paterson J. (2001) A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*; 294 (5549). P. 2166-70.



- Martin BC, et al.(1992) Role of glucose and insulin resistance in development of type 11 diabetes mellitus: results of a 25-year follow up study. *Lancet* 340. p 925.
- Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Coscelli C, Ferrannini E. (1986) Evidence for an association of blood pressure and hyperinsulinemia obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 62: p. 1302.
- Modan M, Halkin H. Almog S, et al.(1985) Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance, *J Clin Invest* 75. p. 809.
- Natali A. (1991) Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. *Hypertension* 17:170.
- Nilsson P, (1990) Hyperinsulinemia and other metabolic disturbances in well controlled hypertensive men and women: an epidemiological study of the Dalby population, *J Hypertens* 8:95 3.
- O'Dea K. (1992) Obesity and diabetes in "the land of milk and honey". *Diabetes Metab Rev*; 8: 373-388.
- Paolisso G, Ferrannini E, Sgambato S, Varricchio M, D'Onofrio F Hyperinsulinemia in patients with hypercholesterolemia. *J Clin End Metab* 1992.
- Poulsen P, Vaag A.(2001) Genetic versus environmental etiology of the metabolic Syndrome among male and female twins. *Diabetologia*; 44:537- 43.
- Pyorrala K, (1985) Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: Relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2 year follow-up of the Helsinki Policemen Study Population. *Acta Med Scand* 70:38.
- Quiñones-Galvin A: Obesidad Alla Ricerche du tempsperdu. *Med Int Mex*.



Quiñones-Galván A. Insulin sensitivity in familiar hypercholesterolemia.

Reaven GM. (1988) Role of insuline resistance in human disease. *Diabetes* 37:149.

Rose HG, (1986) Insulin as a potent factor influencing blood pressure in amputees. *Hypertension* 8:793.

Stern MP, Mitchell BID, Haffner SM (1992). Impact of associated conditions on glycemic control of NIDDM patients. *Diabetes Care* 508,.

Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment panel III). Executive summary. NIH Publication 01-3670; May 2001.

Tobin JD, Andres R.(1979) Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237:1214.

Wendorf M, Goldfine ID. (1991) Archaeology of NIDDM: excavation of the "thrifty" genotype. *Diabetes*; 40: 161-165.

Welborn TA, Wearne K. (1979) Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 2:154.

Youngren JP, Goldfine ID.(1997) The molecular Basis of insulin resistance. *Sci & Med*; May/Jun: 18-27.



ANEXO



## PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.

Ficha de Registro.

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo M \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_

Servicio: \_\_\_\_\_

- Hiperglicemia en ayuna \_\_\_\_\_ Postprandial \_\_\_\_\_
- Hiperinsulinemia: \_\_\_\_\_ mg/dl
- Perfil Lipídico: Colesterol: VLDL \_\_\_\_\_, LDL, \_\_\_\_\_ HDL \_\_\_\_\_
- Triglicéridos: \_\_\_\_\_
- Ac Úrico: \_\_\_\_\_