

Resistencia a la insulina: sustrato fisiopatológico del síndrome metabólico

Insulin resistance: pathophysiological substrate of metabolic syndrome.

- 1 María Victoria García Mendoza  <https://orcid.org/0009-0003-9262-088X>
Médico, Universidad de Guayaquil.
Diploma de Posgrado en Emergencias Médicas.
maryvickg@hotmail.com
- 2 Eder Garcés Paredes  <https://orcid.org/0009-0003-7039-5335>
Médico, Universidad de Guayaquil.
Curso Superior de Posgrado en Urgencias. Curso Superior de Posgrado en Ecografía Clínica
gar-kevin@hotmail.com
- 3 Shaaron Magaly Pazmiño Moya  <https://orcid.org/0009-0001-3091-4781>
Médico Cirujano, Universidad Técnica de Manabí
shaaronpaz22@gmail.com
- 4 Jean Pierre Prado Mendoza  <https://orcid.org/0009-0008-2923-7278>
Médico, Universidad de Guayaquil.
Especialista en Salud y Seguridad Ocupacional, mención Salud Ocupacional, Pontificia Universidad Católica del Ecuador
jeanpram@hotmail.com
- 5 Marieta Stefania Moreira Pincay  <https://orcid.org/0009-0006-3044-7681>
Médico, Universidad de Guayaquil.
Máster en Seguridad y Salud Ocupacional, Universidad Tecnológica Empresarial de Guayaquil.
Facultad de Posgrado, Universidad Tecnológica Empresarial de Guayaquil, Ecuador.
Marymoreira13@hotmail.es



Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 19/06/2023

Revisado: 16/07/2023

Aceptado: 15/08/2023

Publicado: 15/09/2023

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i3.3.2681>

Cítese:

García Mendoza, M. V., Garcés Paredes, E., Pazmiño Moya, S. M., Prado Mendoza, J. P., & Moreira Pincay, M. S. (2023). Resistencia a la insulina: sustrato fisiopatológico del síndrome metabólico. *Anatomía Digital*, 6(3.3), 6-25. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i3.3.2681>



ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>
La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) www.celibro.org.ec

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 International. Copia de la licencia: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Palabras claves:

Síndrome metabólico, resistencia a la insulina, células secretoras de insulina.

Keywords:

Metabolic syndrome, insulin resistance, insulin-secreting cells.

Resumen

Introducción: La resistencia a la insulina es una condición médica caracterizada por disminución de la respuesta tisular a la insulina; o una disminución en su producción o calidad, lo que se traduce en aumento consecuente de la concentración de glucosa en sangre; el síndrome metabólico constituye una patología mediada por la insulinoresistencia y abarca la coexistencia de diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad central. **Objetivo:** Sintetizar los actuales conocimientos respecto a la fisiopatología del síndrome metabólico y el rol de la insulinoresistencia. **Metodología:** Se trata de una revisión narrativa de la literatura que se construye a partir de artículos originales, revisiones sistemáticas y narrativas publicadas en Pubmed, ScienceDirect, Redalyc, y SciELO, empleando los descriptores y términos: síndrome metabólico, resistencia a la insulina, células secretoras de insulina. La selección se realizó según los criterios de inclusión: tiempo de publicación menor a 10 años, idioma inglés y/o español y encontrarse disponible de forma libre en su versión completa. **Conclusión:** La insulinoresistencia constituye un fenómeno fisiopatológico complejo que, a diferencia del clásico y erróneo concepto glucocéntrico, impacta sobre el metabolismo de los glucidos, lípidos y proteínas, afectando en consecuencia a todos los niveles funcionales y estructurales del organismo, constituyendo el sustrato fisiopatológico en el desarrollo del síndrome metabólico.

Abstract

Introduction: Insulin resistance is a medical condition characterized by decreased tissue response to insulin; or a decrease in its production or quality, which translates into a consequent increase in the concentration of glucose in the blood; metabolic syndrome is a pathology mediated by insulin resistance and encompasses the coexistence of type 2 diabetes, arterial hypertension, dyslipidemia, and central obesity. **Objective:** To synthesize current knowledge regarding the pathophysiology of metabolic syndrome and the role of insulin resistance. **Methodology:** This is a narrative review of the literature that is built from original articles, systematic and narrative reviews published in Pubmed, ScienceDirect, Redalyc,

and SciELO, using the descriptors and terms: metabolic syndrome, insulin resistance, cell insulin secretors. The selection was made according to the inclusion criteria: publication time of less than 10 years, English and/or Spanish language, and being freely available in its full version. Conclusions: Insulin resistance is a complex pathophysiological phenomenon that, unlike the classical and erroneous glyco-centric concept, impacts on the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, consequently affecting all functional and structural levels of the organism, constituting the pathophysiological substrate in the development of metabolic syndrome.

Introducción

La resistencia a la insulina es una condición médica caracterizada por disminución de la respuesta tisular a la insulina; o una disminución en su producción o calidad, lo que se traduce en aumento consecuente de la concentración de glucosa en sangre. Es característica de sujetos con adiposidad, y constituye un factor de riesgo para desarrollar patología cardio-metabólica. En conjunto con obesidad central, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, diabetes tipo 2/intolerancia a la glucosa constituyen el síndrome metabólico. Además, se ha asociado a otras entidades patológicas como la esteatohepatitis dismetabólica (1–3).

La insulina es un péptido secretado por las células β pancreáticas, actúa directa e indirectamente en todas las funciones orgánicas a través de su mediación en el metabolismo energético, donde promueve la captación de glucosa desde la sangre hacia los tejidos, facilitando así la obtención de energía a nivel celular. En el hígado inhibe la gluconeogénesis, glucogenólisis y cetogénesis, además de promover el almacenamiento de glucosa a través de la glucogenogénesis; en el tejido muscular y adiposo estimula la conversión de glucosa en glucógeno y triglicéridos; a nivel cardiovascular regula la contractibilidad cardíaca y tono vascular; está implicada también en procesos cognitivos como el aprendizaje, atención, memoria, neuromodulación y modulación de conductas alimentarias (4).

Sin importar la etiología de la insulinoresistencia, el fenómeno fisiopatológico es el mismo. El estado hiperglucémico inmediato a insulinoresistencia será compensado por aumento de la secreción insulínica por parte de las células β pancreáticas, induciendo un estado de hiperinsulinismo o hiperinsulinemia compensatoria que mantendrá los niveles de glucemia dentro de los parámetros normales, sin embargo, este estado sostenido sobre

el tiempo conlleva al agotamiento de las células β , conduciendo a un aumento paulatino de los niveles de glucosa conforme se incrementa la incapacidad compensatoria del organismo, esto, sumado a glucolipototoxicidad y el estado proinflamatorio, conduce a la disfunción de las células β , culminando con su muerte (5).

Metodología

Se trata de una revisión narrativa de la literatura que se construye a partir de artículos originales, revisiones sistemáticas y narrativas publicadas en Pubmed, ScienceDirect, Redalyc, y SciELO, empleando los descriptores y términos: síndrome metabólico, resistencia a la insulina, células secretoras de insulina. La selección se realizó según los criterios de inclusión: tiempo de publicación menor a 10 años, idioma inglés y/o español y encontrarse disponible de forma libre en su versión completa.

Fisiopatología de la insulinoresistencia

El evento molecular inicial que da paso a insulinoresistencia es la alteración en la señalización de la insulina, causada por mutaciones o modificaciones postraduccionales de los receptores de insulina (RI) y del sustrato receptor de insulina (SRI), entre estas alteraciones están la disminución del número de receptores y su actividad catalítica y el incremento en el estado de fosforilación en residuos de serina/treonina proteína cinasa (Ser/Thr) del RI y el SRI, así, el aumento de la actividad de las fosfatasa de residuos de tirosina (Tyr), principalmente la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), participa en la desfosforilación del RI y SRI, que disminuye la actividad de las cinasas fosfoinositol 3-quinasa (PI3k/Akt), vías principales mediadas por el SRI, atribuyéndosele un papel central en la activación y regulación de diversos procesos metabólicos, como estimulación del transporte de glucosa, síntesis de glucógeno, proteína y adipogénesis, además de un aumento en los residuos de Tyr que ocasionan defectos en la expresión y función del transportador de glucosa dependiente de insulina 4 (transportador de glucosa tipo 4, GLUT – 4). Todo este conjunto de alteraciones inducirá una disminución de la incorporación de glucosa tanto en el tejido muscular como adiposo, promoviendo alteraciones metabólicas. Conociendo que la hiperfosforilación de residuos de Ser/Thr del SRI contribuyen al desarrollo de la insulinoresistencia, mediante la disminución de su fosforilación en Tyr, a la vez que reduce su interacción con PI3K, alterando de esta manera la fosforilación y activación de las cinasas Akt. Acotando de igual forma que ciertas citocinas proinflamatorias, ácidos grasos (AGS), aminoácidos, endotelina I, angiotensina II, y los estados de hiperinsulinemia aumentan la actividad de las cinasas involucrándolas en un círculo vicioso, asociado con una retroalimentación positiva, que termina siendo perjudicial para el metabolismo orgánico, induciéndose la insulinoresistencia (4).

Mediante la relación causa y efecto de la obesidad, se expresan varios mecanismos celulares extrínsecos (inflamación en el tejido metabólico, perturbación en niveles de adipocinas y ácidos grasos) e intrínsecos (disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y el estrés del retículo endoplasmático), originándose de este modo el proceso fisiopatológico de la insulinoresistencia (5).

Inmiscuyéndose en los mecanismos celulares extrínsecos la inflamación en el tejido metabólico que ocurre en relación a condiciones predisuestas en pacientes obesos, se desencadena un evento conocido como inflamación o metainflamación de bajo grado (derivada de las células inmunes innatas como los macrófagos) que actúa alterando la acción de la insulina. Donde los macrófagos exhibirán naturaleza inflamatoria, con un medio local de citoquinas, determinando la polarización de estos, obviando distinción entre la vía clásica y alternativa o en analogía con la nomenclatura Th1 y Th2 de las células T y macrófagos M1 y M2 (macrófagos con propiedades proinflamatorias M pro o antiinflamatorias M anti). En investigaciones recientes se ha expresado la existencia de una relación limitada respecto al metabolismo celular y la acción de los macrófagos a la par con la obesidad, resultando en un estado de insulinoresistencia desarrollado y consecuente de la metainflamación, donde los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral α (FNT α) e IL – 6, afectan desfavorablemente la cascada de señalización de insulina, siendo los principales mediadores inflamatorios en la obesidad los macrófagos hepáticos y el tejido adiposo blanco (TAB). En el proceso, las células inmunitarias se infiltrarán en los órganos metabólicos, principalmente en el hígado y el TAB secretando citocinas proinflamatorias, que actúan local y sistémicamente después de ser liberadas durante la inflamación, situando entre las más conocidas en la obesidad el FNT α , la IL – 1 e IL – 6 (6).

Se evidencia, además, que el proceso inductor para insulinoresistencia acontece mediante una acumulación excesiva de triacilglicéridos (TAG) en adipocitos existentes que evolucionan en hipertrofia, no obstante, cuando la cantidad de adipocitos no supe la demanda de almacenamiento para los TAG, se da la formación de preadipocitos, promoviendo el origen de adipocitos nuevos (hiperplasia) y cuyo proceso toma el nombre de adipogénesis (7). Secundariamente cuando ya no es posible la adquisición de nuevos adipocitos, los ya existentes se vuelven hipertróficos e inflexible al efecto anti-lipolítico de la insulina, condicionando de esta manera una mayor liberación de ácidos grasos no esterificados en la circulación, lo que expone al organismo a un mayor riesgo de acumulación ectópica de lípidos, disminuyendo gradualmente su capacidad para almacenar lípidos acumulándolos en las células musculares y hepáticas, ocurriendo el fenómeno de lipotoxicidad; situación que implica a los adipocitos hipertróficos en la producción de elevadas cantidades de citocinas proinflamatorias que intervienen en la señalización de la insulina, entre ellas la quimiocina MCP-1 (recluta monocitos al tejido adiposo), dando como resultado la infiltración de grasa por los macrófagos

proinflamatorio del fenotipo M1 que confluyen en el tejido adiposo de las personas obesas, rodeando a los adipocitos muertos y forman estructuras en forma de corona (CLS), además de sintetizar FNT α , IL – 1 E IL – 6 que al unirse a los receptores de superficie de adipocitos y macrófagos activan las vías proinflamatorias de NF – kB y JKN contribuyendo a un incremento en la producción de citocinas proinflamatorias por dichas células inmunitarias; aquellas citocinas proinflamatorias acompañadas de la presencia de adipocinas secretadas por los adipocitos hipertróficos, destacando la leptina, resistina y la angiotensina, estas presentando a si mismo funcionalidad proinflamatoria o protrombótica, además de participar en la inhibición de loa preadipocitos en adipocitos, por otro lado, los adipocitos hipertróficos, secretaran una cantidad reducida de adiponectina, que presentara un rol insulinosensibilizante; se destaca también que los adipocitos hipertróficos liberaran gran cantidad de ácidos grasos libres (AGL) que mediante los receptores TLR - 4 presentes en la superficie de los adipocitos y macrófagos de fenotipo M1 activaran las vías inflamatorias (8,9).

En cuanto a los procesos mediados por los mecanismos celulares intrínsecos tenemos a la disfunción mitocondrial, siendo esta un organelo de gran importancia, conocido también como el centro neurálgico de las células, requerida primordialmente para la determinación de varias funciones celulares desde actividades metabólicas a catabólicas, presentando funciones esenciales para la célula tales como la producción de ATP celular, Ca^{2+} amortiguación, regulación del proceso apoptótico y participación en la síntesis de metabolitos, no obstante en recientes investigaciones se ha evidenciado cierta relación entre alteraciones a nivel mitocondrial y el desarrollo de la insulinoresistencia, ligado estrechamente a la disfunción mitocondrial, siendo esta desencadenada por factores genéticos y del genoma mitocondrial (10). Definida la disfunción mitocondrial como un decremento en la oxidación de los sustratos, lípidos y carbohidratos, produciéndose un deterioro general de la fosforilación oxidativa, encontrándose inmersa dentro de este decremento funcional, la disminución en el número de mitocondrias. (4).

La disfunción mitocondrial se cree que resulta del fallo en el mecanismo intrínseco mediado por la mitocondria encargado de la fosforilación oxidativa y la cadena de transporte de electrones en vez de un decremento en las inclusiones mitocondriales, obtenido mediante la evaluación de copias de ADN mitocondrial. Es por esto, que la degeneración en la oxidación del combustible metabólico brinda un vínculo causa/efecto que enlaza la disfunción mitocondrial con la congestión lipídica lipotóxica predisponiendo a la insulinoresistencia. Otro mecanismo existente es la relación entre disfunción mitocondrial e insulinoresistencia representada mediante la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) a cargo de las mitocondrias. Los ROS son subproductos imperativos del metabolismo energético mitocondrial, cuya inhibición se da por el sistema antioxidante intracelular, a consecuencia, con una mayor producción de ROS, induce daño oxidativo al ADN nuclear, lípidos y proteínas, a la vez que son

moléculas de señalización capaces de inducir insulinoresistencia. Se ha evidenciado que, en el sobrepeso y la obesidad, se produce leptina mediante el WAT, evento asociado a la insulinoresistencia como a la leptina en diversos tejidos, inclusive el cerebro. Una excesiva producción de leptina por el WAT se vincula con modificaciones dinámicas mitocondriales en el mismo, algo curioso es su evento contradictorio, donde la leptina podría provocar una disfunción mitocondrial en varios tipos celulares (11,12).

Finalmente, dentro de los mecanismos fisiopatológicos intracelulares asociados a la insulinoresistencia, encontramos al estrés del retículo endoplasmático (ER) ligado a los mecanismos celulares de la adiposidad excesiva y disfunciones metabólicas resultando de la interrupción del plegamiento de proteínas del retículo endoplasmático que incrementa ciertas proteínas mal plegadas dentro del mismo. Cabe mencionar que, dentro de los principales factores en condiciones crónicas para el surgimiento del estrés del retículo endoplasmático, encontramos la escasez de chaperonas de retículo endoplasmático, sobrecarga de proteínas, desequilibrio de Ca^{+2} y una acumulación de colesterol (13,14)

Dentro de la fisiopatología de la insulinoresistencia se puede evidenciar la existencia de un círculo vicioso producido por la producción excesiva de insulina que da origen a la insulinoresistencia, esta a su vez aumentando la actividad de las células β de los islotes pancreáticos, por consiguiente, una mayor producción y secreción de insulina, con el obtenido principal de mantener la tolerancia normal de glucosa en el organismo, originándose como resultado un estado de hiperinsulinemia. Ocasionando en este proceso un incremento de la insulinoresistencia, a través de la inhibición de las vías de señalización PI3K/AKT/NO, estableciendo un desequilibrio en el sistema de señalización en los RI, esto a consecuencia de un fenómeno de los efectos relacionados con la consecuente activación de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), de esta manera estableciéndose un círculo vicioso entre la hiperinsulinemia y la insulinoresistencia (13).

Se tiene presente que la insulinoresistencia es un estado metabólico que ocurre también a causa del bloqueo de los RI y los GLUT, produciéndose a partir de esto un incremento en los niveles de ácidos grasos, y consecuente un aumento de la glucosa (hiperglicemia) dentro del espacio intracelular, e hipertensión arterial, promovida por la obesidad mediante la activación del sistema renina angiotensina aldosterona, aumentando de esta manera la actividad del sistema simpático, además de ser estimulada por la síntesis e incremento catabólico de los TAG y un aumento de la vasoconstricción periférica como efecto de la hiperinsulinemia compensatoria, además de influenciar en el desarrollo dislipídico, debido a la inhibición de la lipólisis en tejidos grasos, dando como resultado un incremento de LDL y decremento de HDL, asociándose por ende aun

incremento en el cumulo de grasa a nivel central, con un incremento de los ácidos grasos libres circulantes (16,17).

La insulinoresistencia a pesar de no ser considerada una enfermedad, presenta diversas manifestaciones clínicas que se producen, con el surgimiento de la misma. Uno de los signos asociados a su diagnóstico es la acantosis nigricans (AN), afección cutánea típicamente asintomática con predilección a ser pruriginosa, caracterizada por hiperpigmentación simétrica y engrosamiento de la piel que se asemeja a una textura rasposa y aterciopelada que puede presentarse en varias áreas del cuerpo (cuello, axilas, rodillas, nudillos, codos y región inguinal). A pesar de que la patogenia de la AN no está bien identificada, se conoce que el mecanismo común es la activación directa e indirecta de un receptor conocido como factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) mediada por hiperinsulinemia, activando a los fibroblastos dérmicos y proliferando queratinocitos epidérmicos (14–16).

Encontrando, además una disminución a nivel de la actividad física del individuo, estableciéndose un estado de astenia que, vinculado a la nula asimilación de los hidratos de carbono en el músculo, privándolo de su fuente energética, el cansancio manifestado se lo asocia a una mayor ingesta alimentaria, principalmente de hidratos de carbono con la finalidad de mantener la homeostasis energética a nivel tisular, principalmente del músculo. Presentándose también poliuria, establecida como un incremento de la excreción de orina, por incremento de la glucemia, este a su vez, aumentando la necesidad de ingesta de líquido conocido como polidipsia, igualmente asociado a un nivel alto de glucemia y pudiéndose presentar como manifestación predilecta de la insulinoresistencia, la obesidad, misma que se encuentra presente por una acumulación excesiva de AGL propios del desorden lipídico propio de la insulinoresistencia (17,18).

Entidades nosológicas del síndrome metabólico

El sobrepeso y la obesidad en la actualidad son definidas como una enfermedad sistémica, multiorgánica, metabólica e inflamatoria crónica, determinada por la interrelación entre el aspecto genómico y ambiental, además de ser expresada fenotípicamente por un incremento descomunal de grasa corporal(19,20). De acuerdo con la OMS, el sobrepeso y la obesidad son enfermedades crónicas, determinadas por el aumento de grasa corporal que significan un riesgo para la salud y que se caracterizan por presentar un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 25 kg/m² para sobrepeso y un IMC igual o superior a 30 kg/m² para obesidad (21).

Dentro de la obesidad existen diversas clasificaciones, entre ellas la etiológica, con gran aporte clínico e investigativo, pero sin mucha utilidad práctica, encontrando de acuerdo a esta: la obesidad genética, dietética, por desajustes de sistema de control del peso corporal, por defectos termogénicos, de tipo nervioso, por enfermedades endocrinas,

androide, ginecoide, hipertrófica, hiperplásica, entre otros (22). Por su parte dentro del ámbito práctico y diagnóstico, la OMS ha clasificado a la obesidad, de acuerdo al estado nutricional, basándose en el IMC del paciente, encontrando la clasificación de la siguiente manera: Obesidad: igual o superior a 30 kg/m², Obesidad tipo I: 30 – 34.9 kg/m²; Obesidad tipo II: 35 – 39.9 kg/m² y; Obesidad tipo III: 40 kg/m² (20).

De acuerdo a Mc Phee 2015, la diabetes mellitus se define como un trastorno heterogéneo del páncreas endocrino, caracterizado por la presencia de hiperglucemia (23). Según la guía American Diabetes Association (ADA) 2020, como una enfermedad crónica y compleja que requiere una atención médica continua con estrategias de reducción de riesgos multifactoriales más allá del control glicémico. Clasificándose de acuerdo a la ADA en: diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus gestacional, síndromes de diabetes monogénica (diabetes neonatal y diabetes de inicio en la madurez [MODY]), enfermedades del páncreas exocrino y diabetes inducida por sustancias químicas. Mencionando que para la detección de la diabetes mellitus, se han establecidos diversos criterios de diagnósticos, que permite diferenciar entre uno y otro tipo; centrándonos exclusivamente en los criterios de diagnóstico para la DM2, esto, en relación al valor que refleje la glucosa en el plasma, expresado en los parámetros de: valor de glucosa en plasma en ayunas (FPG) ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L); el valor de glucosa en plasma 2 h (2-h PG) ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L), durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) de 75 g; prueba de hemoglobina glicosilada HbA1c 6.5% (48 mmol/mol); y pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hipoglucémica, una glucosa en plasma aleatoria de ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) (24).

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC), define a la hipertensión arterial (HTA) como una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o una presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg. Basado en los valores de PAS/PAD respectivamente medidos en la consulta médica, se recomienda clasificarla en: PA óptima: $< 120/80$ mmHg; normal: 120-129/80-84 mmHg; normal-alta: 130-139/85-89 mmHg; HTA grado I: 140-159/90-99 mmHg; HTA grado II: 160-179/100-109 mmHg; HTA grado III: $\geq 180/ \geq 100$ mmHg; e HTA sistólica aislada caracterizada por valores en $\geq 140/ < 90$ mmHg. Enfatizando, que la categoría de PA, se define según las cifras de PA medida en consulta con el paciente sentado y el valor más alto de PA, ya sea sistólica o diastólica (25). Dentro de sus criterios diagnósticos para la detección de la presencia de HTA se encuentran: en primer lugar, se considera al paciente que en su primera consulta posee una PAS ≥ 180 mmHg y a una PAD de 110mmHg, acompañado con evidencia de órgano blanco dañado o crisis hipertensiva; en segundo lugar, si la PA en la primera consulta es $\geq 140/ 90$ mmHg, recomendando en este caso, las siguientes opciones: medición de la presión arterial fuera de consulta, ya sea monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) o monitoreo domiciliario de presión arterial (MDPA); en tercer lugar, si en la segunda visita la PA en consulta es $\geq 160/100$ mmHg estableciéndose el diagnóstico de HTA; por último, si

después de la cuarta visita, el paciente persiste con $PA \geq 140/90$ mmHg se confirmará el diagnóstico de HTA (26).

Por su parte la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), define a la dislipidemia como un grupo de anormalidades de lípidos y lipoproteínas, incluyendo en ella la elevación de los TG, apolipoproteína B (ApoB), y en periodos preprandiales y postprandiales incrementos de lipoproteína de baja densidad LDL y bajos niveles de lipoproteína de alta densidad HDL y ApoA1 (27). Se disponen a clasificarse, desde el punto de vista etiológico o fenotipo lipídico de acuerdo a la clasificación de Fredrickson – OMS en: Tipo I o hiperlipoproteinemia primaria (elevación de quilomicrones); Tipo IIa o hipercolesterolemia poligénica o familiar (elevación aislada de LDL); Tipo IIb o hiperlipidemia mixta (elevación de LDL, VLDL y TAG); Tipo III o disbetalipoproteinemia familiar (elevación de LDL); Tipo IV o hiperlipidemia familiar (elevación de VLDL); y Tipo V hipertriacilgliceridemia endógena (elevación de VLDL y quilomicrones). Sin embargo, que en la práctica clínica actual en concordancia con las recomendaciones internacionales de la Adult Treatment Panel Guidelines I, II, III (ATP I, II, III), centrando su investigación en resultados epidemiológicos amplios y en diversas décadas de vigilancia colectiva, han logrado categorizar las dislipidemias al punto de resumirla a razón del riesgo clínico de afección vascular en: Hipercolesterolemia, es decir, exceso de la partícula LDL o pro aterogénica, con valores: Normal < 200 mg/dl; Normal – Alto: $200 - 240$ mg/dl; Alto: ≥ 240 mg/dl. Déficit de HDL (Hipo HDL), expresando el déficit de la partícula de alta densidad o antiaterogénica, con valores: < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres. Hipertrigliceridemia, por un incremento de las partículas de triglicéridos y VLDL, caracterizadas como pro aterogénicas, con valores: ≥ 150 mg/dL (28).

Estudio paraclínico del paciente con insulinoresistencia

Para una mayor comprensión se los clasifica en métodos indirectos y directos. Encontrando dentro de los métodos indirectos al modelo matemático denominado Índice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance), que se basa en la estimación aproximada de IR de la relación existente entre niveles de glucosa e insulina en ayuna, este presentando una moderada correlación con el Clamp, misma que deberá ser tomada con 8 o 12 horas de ayuno (29). Significando un índice clave en la prevención primaria de DM, establecida como pauta para la detección en grupos con factores de riesgo prominente, pudiendo estos diferir en sus valores de corte en razón de la raza, edad, género, índice de masa corporal (IMC), comorbilidades, complicaciones médicas, entre otros, causas que debido a la complejidad de IR dificultan el pronóstico a través de los valores de corte específicos de HOMA-IR en diferentes locaciones geográficas. El HOMA-IR, que evalúa la resistencia a la insulina se determinará empleando la siguiente ecuación simplificada: $HOMA-IR = \text{Glicemia Basal (mmol/L)} \times \text{Insulina Basal } (\mu\text{U/L}) /$

22,5 o 405 que deberá ser reemplazado por 22,5 cuando la glucosa es expresada en mmol/L (30). Citando el estudio realizado en Venezuela en el municipio de Maracaibo, en el estado de Zulia en razón de la prueba HOMA-IR, con una muestra de 2.230, se obtuvo que los valores expresados en percentiles (p.) derivados de la población sana fueron para mujeres la media de 2.40 con un p. 25 de 1,82 y un p.75 de 3,25; por su parte en el hombre se obtuvo una media de 1,91 con un p.25 de 1.35 y un p.75 de 2.82. De acuerdo con la recomendación de Reaven, el punto de corte seleccionado corresponderá al p.75, representando un HOMA-IR de 3,02 (31). Por su parte un estudio realizado en Chile a adultos aparentemente sanos y con un rango de edad de entre 20 a 40 años, se observó que el promedio más una desviación estándar correspondía a un índice HOMA-IR de 2,5 estableciendo este valor como punto de corte para definir la IR, dentro de la práctica clínica y estudios poblacionales (32).

Así mismo, dentro de los métodos indirectos que contribuyen al diagnóstico de IR se encuentra el Índice de QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index) orientado a reflejar la sensibilidad de la insulina hepática, además, de que al igual que el HOMA-IR se representa con un modelo matemático mostrando relación entre insulina y glucosa durante los primeros 20 min del FSIVGTT (Test de tolerancia a la glucosa intravenosa con muestreo frecuente modificado), conteniendo información acerca de la sensibilidad a la insulina en ayuno empleando la siguiente ecuación: $QUICKI = 1 / [(\log \text{ insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{ glucosa plasmática en ayuno (mg/dl)})]$, enfatizando su ventaja ante el HOMRA-Ir, debido a que el QUICKI se correlaciona mejor con el método Clamp, en pacientes diabéticos y obesos, reportándose coeficientes de correlación con el Clamp de intervalos que van desde 0,43 hasta 0,91 para la prueba QUICKI y de -0,53 a -0,91 para HOMA-IR, a pesar de que estas dos pruebas poseen una correlación similar versus el estándar de oro para el diagnóstico del RI el índice HOMA-IR ha presentado mayor trascendencia dentro de la práctica clínica (33,34).

Por último, dentro de los métodos indirectos empleados en el diagnóstico de IR es el método índice de Matsuda-DeFronzo, también denominado ISI-compuesto, calculado a partir de una curva de tolerancia oral a la glucosa, de la cual se obtiene información complementaria sobre el estado metabólico de la glucosa en un período post-estimuladorio (35). Cabe mencionar que a comparación con el índice QUICKI, que representa la sensibilidad de la insulina hepática, ya que este solo incluye medidas de insulina y glucosa en periodo de ayunas, el índice de Matsuda refleja la sensibilidad a la insulina tanto hepática como periférica, debido a que incorpora los cambios dinámicos en los niveles de glucosa e insulina en estado de ayuna y periodo posprandial (36). A pesar de este ser un método investigativo, puede ser empleado en el ámbito clínico, en el que se requerirá 5 mediciones, basada en los valores de insulina administrados en ($\mu\text{U} / \text{mL}$) y los de glucosa en (mg / dL), obtenidos en el test de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) y los valores de ayuno correspondientes (37). Siendo está representada mediante la siguiente ecuación:

Índice de Matsuda (ISI) = $10.000 / \sqrt{(\text{glicemia ayuno} \times \text{insulina basal}) \times (\text{glicemia media } 30\text{-}120 \times \text{insulinemia media } 30\text{-}120)}$, definiendo de a través ella la IR corporal total con un valor de 2,5 (38).

Por su parte, dentro de los métodos directos empleados en el diagnóstico de IR se encuentra el Clamp euglicémico-hiperinsulinémico, establecido como el estándar de oro para evaluar sensibilidad a la insulina, presentado como un método sumamente invasivo y de costo elevado, por lo que en la actualidad es exclusivamente empleado en investigación clínica (39). Recomendada por la OMS para determinar la existencia de IR precedente del síndrome metabólico, método que procede en administrar durante el periodo de ayuno de una dosis establecida de insulina, seguida de la infusión de una cantidad de glucosa adecuada para mantener un nivel normal de glucemia en el transcurso de la prueba, luego se medirá en varias ocasiones tanto los niveles de glucosa como de insulina obteniendo así información sobre la cantidad de glucosa metabolizada por los tejidos periféricos durante la estimulación de la insulina (40). Siendo el objetivo del Clamp incrementar la concentración insulínica en 100 $\mu\text{U/ml}$ sobre su nivel basal para mantener la concentración de glucosa en sangre en aproximadamente 90 mg/dl, a través de ajustes rutinarios en una infusión de glucosa variable. (41).

Otro de los métodos directos efectuado en el diagnóstico de IR, es el método Clamp hiperglucémico, difiriendo del Clamp euglicémico-hiperinsulinémico, al catalogarse como el estándar de oro en la evaluación de secreción de insulina por las células β de los islotes pancreáticos, permitiendo cuantificar la acción pancreática a la glucosa en condiciones de hiperglucemia, medir la sensibilidad tisular a insulina endógena y las fases tempranas y tardías de la secreción de insulina, este método teniendo como objetivo primordial el incremento de la concentración plasmática de glucosa a 125 mg/dl sobre el nivel basal, manteniéndola durante un período de dos horas (42).

También, dentro de los métodos directos se tiene al muestreo frecuente durante el test de tolerancia endovenosa a la glucosa (FSIVGTT) empleando el método de modelo mínimo de Bergman, procedimiento laborioso, en el que se realiza la extracción de muestras de sangre venosa en 30 ocasiones, en el transcurso de tres horas, caracterizándose además, por sintetizar mediante la aplicación de dos ecuaciones de primer grado el proceder de la glucosa durante una situación enérgica, como es la aplicación intravenosa de glucosa (300 mg/kg de peso corporal) e insulina en dosis estandarizadas, además de la toma de sus respectivas muestras seriadas, datos analizados a través de un programa informático, permitiendo calcular la respuesta insulínica de la primera fase, insulinosensibilidad y la distribución de la glucosa, conociendo que este método presenta la función de la acción de la glucosa de niveles basales y el efecto potencializado de la insulina dependiente de la funcionalidad de las células β de los islotes pancreáticos, obteniendo el valor variable

acatándose de la etnia tomando como promedio $0.000756 \text{ min}^{-1} \cdot \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$ en hombre blancos; 0.000561 en mujeres; y 0.000240 en ancianos (43,44).

Existen pruebas alternas que contribuyen al diagnóstico de IR, una de ellas es la denominada excreción urinaria de péptido C (molécula co-secretada con insulina), asociada a una ingesta de alimentos, péptido sintetizado en cantidad similar a la insulina, considerándose como un marcador eficaz para determinar la funcionalidad de las células β de los islotes pancreáticos y por ende evaluar la secreción endógena de insulina, de esta manera, determinando la existencia de la insulinoresistencia (45).

Dentro de los métodos diagnóstico que contribuyen a la detección temprana del SM, se sitúan las pruebas basadas en el análisis de los factores de riesgo que lo conforman mediante pruebas bioquímicas, antropométricas y medición de la PA en las cuales de obtener parámetros alterados de cada uno se demostraría la presencia de SM: Glucosa en ayuno ($\geq 110 \text{ mg/dL}$) o prueba de tolerancia a la glucosa (140 mg/dL/2h) señalando hiperglucemia; Triglicéridos ($< 150 \text{ mg/dL}$) o HDL ($< 40 \text{ mg/dL}$ en hombres y $< 50 \text{ mg/dL}$ en mujeres) cifras características de dislipidemia; PAS ($\geq 130 \text{ mmHg}$)/ PAD ($\geq 85 \text{ mmHg}$) signo de HTA, a través del MAPA o MDDPA; circunferencia de cintura ($> 102 \text{ cm}$ en hombres y $> 88 \text{ cm}$ en mujeres) representado obesidad central e IMC de $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (46,47).

Conclusión

- La insulinoresistencia constituye un fenómeno fisiopatológico complejo que, a diferencia del clásico y erróneo concepto glucocéntrico, impacta sobre el metabolismo de los glucidos, lípidos y proteínas, afectando en consecuencia a todos los niveles funcionales y estructurales del organismo.
- La comprensión de este fenómeno permite al profesional de la salud – médico seleccionar drogas apropiadas a cada contexto patológico, dada la variedad de fármacos actuales y sus distintas dianas terapéuticas. De este modo se pueden combinar con incremento de su eficacia y eficiencia.
- El síndrome metabólico continúa siendo una patología transversal en el abordaje médico, que debe ser estudiado desde enfoques de estilo de vida y farmacológicos para alcanzar el mejor control y disminuir las complicaciones asociadas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no ser poseer conflictos de intereses que comprometan total o parcialmente los resultados del presente trabajo ni su publicación.

Declaración de contribución de los autores

MVGM y MSTMP concibieron la idea de investigación, delimitaron el contenido de la revisión y realizaron la búsqueda no sistemática para construir base de datos de artículos.

EGP y SMPM diseñaron el primer borrador, JPPM supervisó y corrigió el primer borrador y manuscrito final.

MSTMP y MVGM aprobaron el manuscrito final.

Referencias bibliográficas

1. Almeda-Valdés P, Bello-Chavolla OY, Caballeros-Barragán CR, Gómez-Velasco D V., Viveros-Ruiz T, Vargas-Vázquez A, et al. Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes. *Gac Med Mex.* 2018 Oct 1;154(92):S50–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30532124/>
2. Aguilar-Salinas CA, Viveros-Ruiz T. Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome. *F1000Research.* 2019;8(370):1–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6449786/>
3. Carvajal Carvajal C. Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. *Med Leg Costa Rica.* 2017;34(1):175–93. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00152017000100175&script=sci_abstract&tlng=es
4. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: Una actualización. *Gac Med Mex.* 2017;153:214–42. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM_153_2017_2_214-228.pdf
5. Plata-Corona JC, Lara-Solís B, Pérez-Fuentes R, Torres-Rasgado E. El papel de la amilina en la función de la célula B pancreática en pacientes con síndrome metabólico. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 2020;7:10–8.
6. Lauterbach MAR, Wunderlich FT. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Pflügers Arch - Eur J Physiol.* 2017 Apr 23;469(3–4):385–96. Disponible en: https://www.revistadeendocrinologia.com/frame_esp.php?id=165
7. Mohammad Nurul A, Md Saddam H, Md Shahid S, Md Mizanur RM, Abhijit D, Mohammad Zahid H, et al. How the association between obesity and

- inflammation may lead to insulin resistance and cancer. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13(2):1213–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336467/>
8. Matulewicz N, Karczewska-Kupczewska M. Insulinooporność a przewlekła reakcja zapalna. *Postep Hig Med Dosw* [Internet]. 2016;70:1245–57. Disponible en: <https://phmd.pl/api/files/view/117052.pdf>
 9. Pollak C F. Resistencia a la insulina: Verdades y controversias. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(2):171–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300062>
 10. Saurabh Kumar J, Niraj Kumar J, Dhiraj K, Ambasta RK, Pravir K. Linking mitochondrial dysfunction, metabolic syndrome and stress signaling in neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2017;1863(5):1132–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.06.015>
 11. Sergi D, Naumovski N, Heilbronn LK, Abeywardena M, O’Callaghan N, Lionetti L, et al. Mitochondrial (Dys)function and Insulin Resistance: From Pathophysiological Molecular Mechanisms to the Impact of Diet. *Front Physiol*. 2019 May 3;10:1–29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6510277/>
 12. Lahera V, de las Heras N, López-Farré A, Manucha W, Ferder L. Role of Mitochondrial Dysfunction in Hypertension and Obesity. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Feb 23;19(2):11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28233236/>
 13. Huang X, Liu G, Guo J, Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2018;14(11):1483–96. Available from: <http://www.ijbs.com/v14p1483.htm>
 14. Videira-Silva A, Albuquerque C, Fonseca H. Acanthosis nigricans as a clinical marker of insulin resistance among overweight adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 Jun 30;24(2):99–103. Available from: <http://e-apem.org/journal/view.php?doi=10.6065/apem.2019.24.2.99>
 15. Koh YK, Lee JH, Kim EY, Moon KR. Acanthosis Nigricans as a Clinical Predictor of Insulin Resistance in Obese Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* [Internet]. 2016;19(4):251. Available from: <https://pghn.org/DOIx.php?id=10.5223/pghn.2016.19.4.251>

16. Ng HY. Acanthosis nigricans in obese adolescents: prevalence, impact, and management challenges. *Adolesc Health Med Ther* [Internet]. 2016 Dec;8:1–10. Available from: <https://www.dovepress.com/acanthosis-nigricans-in-obese-adolescents-prevalence-impact-and-manage-peer-reviewed-article-AHMT>
17. Cabrera Rayo A, Pliego Reyes C. Puesta al día en medicina interna Síndrome metabólico. 1st ed. Paiz Tejada T, Paiz I, Flores B, editors. Editorial Alfil. Mexico, D. F.; 2015. 69–76 p.
18. Dorantes A, Martínez C, Ulloa A. Endocrinología Clínica de Dorantes y Martínez. 5th ed. México, D.F.: Manual Moderno; 2016.
19. Suárez Carmona W, Sánchez Oliver A, González Jurado J. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2017;44(3):226–33. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182017000300226&lng=en&nrm=iso&tlng=en
20. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. [Internet]. Colombia SG de SS en S-, editor. Bogota; 2016. 1–18 p. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_obesidad/GUIA_SOBREPESO_OBESIDAD_ADULTOS_COMPLETA.
21. Alba Martín R. Prevalencia de obesidad infantil y hábitos alimentarios en educación primaria. *Enfermería Glob* [Internet]. 2016 Mar 30;15(2):40. Disponible en: <http://revistas.um.es/eglobal/article/view/212531>
22. Balderas Rentería I. Diabetes, obesidad y síndrome metabólico. Un abordaje multidisciplinario. 1st ed. Pérez Campos IS, editor. Mexico, D. F.: Manual Moderno; 2015. 347 p.
23. Hammer GD, McPhee SJ. Fisiopatología de la enfermedad : una introducción a la medicina clínica [Internet]. 7th ed. México, D.F.; 2015 [cited 2018 Apr 8]. 777 p. Disponible en: http://www.ingebook.com/ib/NPcd/IB_BooksVis?cod_primaria=1000187&codigo_libro=6712
24. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Jan 20;43(Supplement 1):S14–31. Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S14

25. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2018 Jun;39:3021–104. Disponible en: <http://journals.lww.com/00004872-200706000-00001>
26. Tagle R. Diagnóstico de hipertensión arterial. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2018;29(1):12–20. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-diagnostico-de-hipertension-arterial-S0716864018300099>
27. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/>
28. Candás Estébanez B, Pocoví Mieras M, Romero Román C, Vella Ramírez J, Castro Castro M, Rodríguez García E, et al. Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias. Recomendación 2018. *Rev del Lab Clínico* [Internet]. 2019 Oct;12(4):e21–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S188840080900083X>
29. Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol*. 2016;53(2):251–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26070771/>
30. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther*. 2015;9(6):380–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26781921/>
31. Añez R, Morillo J, Rojas M, Torres Y, Apruzzese V. Punto de corte de homeostasis model assessment (HOMA-IR) para determinar insulinoresistencia en individuos adultos del municipio Maracaibo-Estado Zulia, Venezuela. *Av en Biomed*. 2015;4(1):9–18. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3313/331338651003/>
32. Carrasco N F, Galgani F JE, Reyes J M. Síndrome de resistencia a la insulina. Estudio y manejo. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(5):827–37. Disponible en: https://www.clc.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20médica/2013/

5%20septiembre/14_Carrasco.pdf

33. Ferraz Amaro I, Díaz González F, González Juanatey C, González Gay MA. Resistencia insulínica y artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2011;7(2):124–9. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-resistencia-insulinica-artritis-reumatoide-articulo-S1699258X10001117>
34. Martínez A, Maldonado J, López M. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2011;68(5):397–404. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=33864>
35. Mauro-Martin IS, López-Oliva S, Garicano-Vilar E, García-de Angulo B, Blumenfeld-Olivares JA. Detección de la alteración del metabolismo glucídico y resistencia a la insulina en una muestra piloto infantil: Aproximación metabólica. *Univ y Salud*. 2019;21(3):191–7. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072019000300191
36. Rangaraj VR, Siddula A, Burgess HJ, Pannain S, Knutson KL. Association between timing of energy intake and insulin sensitivity: A cross-sectional study. *Nutrients*. 2020;12(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32079066/>
37. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta K, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(1):160–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25593845/>
38. Cederholm J, Zethelius B. SPISE and other fasting indexes of insulin resistance: risks of coronary heart disease or type 2 diabetes. Comparative cross-sectional and longitudinal aspects. *Ups J Med Sci [Internet]*. 2019;124(4):265–72. Available from: <https://doi.org/10.1080/03009734.2019.1680583>
39. Vintimilla C, Astudillo-salinas F, Severeyn E, Encalada L. Agrupamiento de K-medias para estimación de insulino-resistencia en adultos mayores de Cuenca. *Maskana*. 2017;8:31–9. Disponible en: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/maskana/article/view/1450>
40. Villalobos Sánchez A, Millán García G, Narankievickz D. Síndrome metabólico. *Med [Internet]*. 2017;12(42):2485–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2017.10.002>
41. Rebro M, Tarnik M, Miklovicova E, Murgas J. Design of cybernetic model for

- glucose clamp techniques. In: 2018 ELEKTRO [Internet]. IEEE; 2018. p. 1–5. Disponible en: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8398363/>
42. Consortium R. Metabolic Contrasts Between Youth and Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes: I. Observations Using the Hyperglycemic Clamp. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Aug;41(8):1696–706. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-0244>
43. Rocca Nación J. Resistencia a la insulina [Internet]. 1st ed. Rocca Nación J, editor. Lima: Merck Peruana S.A; 2015. 172 p. Disponible en: <http://www.endocrinoperu.org/sites/default/files/Resistencia a la Insulina.pdf>
44. Glicksman M, Grewal S, Sortur S, Abel BS, Auh S, Gaillard TR, et al. Assessing the predictive accuracy of oral glucose effectiveness index using a calibration model. *Endocrine* [Internet]. 2019 Feb 6;63(2):391–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1804-0>
45. Yin P, Shao P, Liu H, Li W, Wang L, Wang J, et al. C-peptide levels and the risk of diabetes and pre-diabetes among Chinese women with gestational diabetes. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2017 Dec;31(12):1658–62. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1056872717309534>
46. Yamagishi K, Iso H. The criteria for metabolic syndrome and the national health screening and education system in Japan. *Epidemiol Health* [Internet]. 2017 Jan 6;39:1–4. Disponible en: <http://www.e-epih.org/journal/view.php?doi=10.4178/epih.e2017003>
47. Rebolledo Solleiro D, Solleiro Villavicencio H, Velasco M, Roldán Roldán G. Obesidad, síndrome metabólico y percepción olfativa. *Rev Neurol* [Internet]. 2020;70(2):53–66. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2019204>

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



Indexaciones

