



Disminución de la sensibilidad a la insulina en pacientes con hipertrigliceridemia no diabéticos ni obesos

Carlos J Castro-Sansores¹
Víctor Hernández-Escalante¹
Ruy Arjona-Villicaña¹
Zulema Cabrera Araujo¹
María de la Luz Vivas-Rosel²

¹ Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica. Facultad de Medicina.

² Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi.

Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán.

RESUMEN

Antecedentes: la diabetes mellitus y las dislipidemias son de las enfermedades más frecuentes en México. Aunque la resistencia a la insulina y la diabetes son multifactoriales, las concentraciones altas de triglicéridos tienen efecto lipotóxico en los tejidos periféricos que pueden reducir la sensibilidad a la insulina significativamente.

Objetivo: determinar la sensibilidad a la insulina en un grupo de pacientes no diabéticos ni obesos con hipertrigliceridemia y compararlos con un grupo sin hipertrigliceridemia.

Material y método: estudio de casos y controles, analítico, efectuado con pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Mérida del ISSSTE que reunieron los criterios de inclusión. Se les determinó glucosa, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, el colesterol LDL se determinó con la fórmula de Friedewald, cuando los triglicéridos fueron superiores a 350 mg/dL se midió directamente; la insulina se midió con radioinmunoensayo. El modelo homeostático para determinar la sensibilidad a la insulina y la resistencia se determinó mediante la calculadora HOMA calculator software, versión 2.2, de la Universidad de Oxford, Inglaterra.

Resultados: se incluyeron 202 sujetos, 80 (40%) hombres, la edad promedio fue de 48 años (límites: 20-65). De acuerdo con los criterios de inclusión, 102 (50.5%) reunieron criterios de hipertrigliceridemia y 100 (49.5%) fueron normolipémicos. La sensibilidad a la insulina estuvo significativamente reducida (79.8 vs 110.6%, $p < 0.0001$) y la resistencia aumentada (1.7 vs 1.1%, $p < 0.0001$) en los pacientes con hipertrigliceridemia en comparación con los sujetos normolipémicos.

Conclusiones: nuestros resultados muestran que la sensibilidad a la insulina está significativamente reducida en pacientes con hipertrigliceridemia comparados con los normolipémicos. Las alteraciones de los lípidos, particularmente la hipertrigliceridemia, reducen la sensibilidad a la insulina y podrían participar, entre otros factores, en la fisiopatogenia de la diabetes mellitus tipos 2.

Palabras clave: sensibilidad a la insulina, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo 2.

Recibido: 10 de enero 2014

Aceptado: 29 de abril 2014

Correspondencia: Dr. Carlos J Castro Sansores
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán
Av. Itzaes 498 por 59-A
97000 Mérida, Yucatán, México
ccastrosansores@gmail.com, castros@uady.mx

Este artículo debe citarse como

Castro-Sansores CJ, Hernández-Escalante V, Arjona-Villicaña R, Cabrera-Araujo Z, Vivas-Rosel ML. Disminución de la sensibilidad a la insulina en pacientes con hipertrigliceridemia no diabéticos ni obesos. Med Int Méx 2014;30:381-392.

Diminished Sensitivity to Insulin in a Group of Non-Diabetic Non-Obese Patients with Hypertriglyceridemia

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus and dyslipidemias are ones of the most frequent diseases in Mexico. Although resistance to insulin and type 2 diabetes mellitus are multifactorial, high levels of triglycerides have a lipotoxic effect over peripheral tissues that can significantly reduce sensitivity to insulin.

Objective: To determine sensitivity to insulin in a group of non-diabetic non-obese patients with hypertriglyceridemia, and to compare them with a group of healthy subjects without hypertriglyceridemia.

Material and method: A case-control and analytical study was performed with patients from the Internal Medicine Clinic al Hospital Regional Mérida, ISSSTE, who met inclusion criteria. We determined glucose, total cholesterol, HDL-C and triglycerides, LDL-C was calculated using the Friedewald formula –whenever triglycerides levels were $>350\text{mg/dL}$, LDL cholesterol was measured directly–, insulin was measured by radioimmunoassay. Determinations of the homeostasis model to measure sensitivity to insulin (HOMA-S) and insulin-secreting capacity (HOMA-B) were done using the HOMA calculator software, version 2.2, of the Diabetes trials unit, University of Oxford, UK.

Results: We included 202 subjects, 80 (40%) male; the average age was of 48 years (limits: 20-65). According to inclusion criteria, 102 (50.5%) met criteria for hypertriglyceridemia, and 100 (49.5%) were deemed normolypemic. Sensitivity to insulin (HOMA-S) was significantly diminished (79.8% vs 110.6%, $p<0.0001$) and insulin resistance (HOMA-IR) was significantly increased (1.7% vs 1.1%, $p<0.0001$) in hypertriglyceridemic patients as compared to normolypemic subjects.

Conclusions: Sensitivity to insulin is significantly reduced in patients with hypertriglyceridemia as compared to normolypemic subjects. Lipid alterations, particularly hypertriglyceridemia, reduce sensitivity to insulin, and could participate, among other factors, in type 2 diabetes mellitus physiopathology.

Key words: insulin sensitivity, hypertriglyceridemia, diabetes mellitus type 2.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus –sobre todo la tipo 2– representa en la actualidad un serio problema de

salud en todo el mundo. Tan sólo en México, según la Encuesta Nacional de Salud 2000, la prevalencia de esta enfermedad era de 10.7%¹ y para el año 2005 ocupaba el primer lugar como



causa de mortalidad en adultos mexicanos.² Las proyecciones de la Organización Mundial de la Salud estiman que para el año 2025 habrá más de 300 millones de personas con diabetes mellitus 2 en todo el mundo.³

Asimismo, la prevalencia de dislipidemia en México también es elevada. El estudio de Lara y colaboradores reportó una prevalencia de hipercolesterolemia >200 mg/dL de 43.3%,⁴ recientemente Murguía y su grupo reportaron en una población de donadores de sangre aparentemente sanos una prevalencia de 57.3% de hipertrigliceridemia⁵ y el estudio FRIMEX encontró que 40% de la población adulta padecía hipercolesterolemia.⁶

Sin embargo, los estados de hiperglucemia y la diabetes mellitus 2 son etapas avanzadas en la fisiopatogenia de la resistencia a la insulina y varios factores intervienen en esta situación. Entre ellos se considera actualmente el efecto lipotóxico de los ácidos grasos libres y de los triglicéridos⁷ porque el incremento de ambos contribuye de manera significativa a disminuir la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos.⁷ Aunque el origen de la diabetes mellitus 2 es multifactorial y participan factores genéticos y ambientales, es posible que un porcentaje significativo de los casos de diabetes mellitus 2 se genere de estados de hipertrigliceridemia que a largo plazo pueden llevar a la diabetes.

Dos mecanismos asociados con los lípidos se han propuesto como contribuyentes a la resistencia a la insulina y al deterioro progresivo de la función de las células β pancreáticas. Los mecanismos propuestos señalan que elevaciones importantes de lípidos por periodos prolongados bloquean la captura de glucosa por el músculo esquelético interfiriendo con la señalización de los receptores de insulina.¹⁰ De hecho, la hipertrigliceridemia condiciona el depósito de grandes cantidades de triglicéridos en los mús-

culos, lo que en su momento contribuye a falta de respuesta de este tejido a la acción de la insulina.¹¹ Por otro lado, un efecto similar se observa en el hígado, donde las elevaciones importantes de lípidos generan resistencia hepática a la acción de la insulina.¹² El mecanismo por el que se genera esta resistencia no está del todo claro, pero se considera que los lípidos en abundancia en el músculo y en el hígado interfieren con las vías de señalización de la insulina inhibiendo así la absorción de glucosa estimulada por insulina y la síntesis de glucógeno.^{10,13,14}

Asimismo, existe amplia evidencia de que el aumento constante de ácidos grasos libres y la hipertrigliceridemia tienen efectos tóxicos a largo plazo en las células β pancreáticas. Los efectos adversos de esta exposición crónica incluyen disminución de la secreción de insulina inducida por la glucosa,¹⁵⁻¹⁷ deterioro de la expresión de genes relacionados con la insulina^{18,19} e incremento de la muerte celular.^{20,21}

Por ello el objetivo de este artículo es demostrar que en personas con concentraciones elevadas de triglicéridos, sin diabetes ni obesidad, la hipertrigliceridemia disminuye la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina. Hasta donde sabemos en nuestra región no se ha analizado este problema, y debido a que la detección temprana y el tratamiento oportuno de los estados de resistencia a la insulina son importantes para prevenir la aparición posterior de la diabetes mellitus 2 o el síndrome metabólico, consideramos necesario detectar oportunamente estos pacientes hipertrigliceridémicos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de tipo casos y controles, analítico, observacional, en el que se reclutaron pacientes de la Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital Regional Mérida del ISSSTE. La población aproximada que atiende esta consulta es de 800

pacientes que acuden por diversas afecciones predominantemente de tipo cardiometabólico. Todos los participantes fueron debidamente informados de los objetivos del estudio y dieron su consentimiento por escrito. De acuerdo con el cálculo del tamaño de la muestra se incluyeron 188 pacientes, 94 con hipertrigliceridemia y 94 controles. Los pacientes tuvieron valores de triglicéridos >150 mg/dL y concentraciones de colesterol total <200 mg/dL, fueron adultos de uno u otro género con edades comprendidas entre 30 y 65 años y con índice de masa corporal (IMC) <30 kg/m², no padecían diabetes ni hipertensión, no eran fumadores y al momento del estudio no estaban tomando medicamento hipolipemiante. Se excluyeron los pacientes con enfermedades hepáticas o renales, las mujeres embarazadas o quienes estuvieran tomando medicamentos hormonales o esteroides.

El grupo control lo integraron sujetos sanos adultos reclutados de la Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital Regional Mérida del ISSSTE. Fueron sujetos de uno u otro género con edades comprendidas entre 30 y 65 años, que no eran diabéticos ni hipertensos, con IMC < 30 kg/m² y con concentraciones de lípidos normales.

A cada sujeto del estudio se le aplicó un cuestionario donde se recabaron los datos clínico-epidemiológicos (identificación, edad, género, medicación en el momento del estudio), se le pesó (kg) y midió (cm) y con ello se calculó el IMC, se le registró la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Se consideró hipertensión cuando las cifras de presión arterial fueron mayores de 140/90 mmHg, lo que causó eliminación del estudio.

Análisis de laboratorio

A cada participante en el estudio se le tomó una muestra de sangre venosa en ayuno de 12 horas

para la determinación de glucosa, perfil de lípidos e insulina. Las determinaciones de glucosa, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos se realizaron con una prueba enzimático-colorimétrica de acuerdo con las especificaciones del fabricante (Spinreact, SA Sant Esteve de Bas, España y Concepta, Biosystems, SA Barcelona, España), el colesterol LDL se calculó con la fórmula de Friedewald. En el caso de valores de triglicéridos > 350 mg/dL la determinación del colesterol LDL se realizó de manera directa. La insulina sérica se determinó con el método de radioinmunoanálisis (Diagnostic Products Corporation, DPC, Los Ángeles, California, Estados Unidos) de acuerdo con las especificaciones del fabricante y todos los análisis se realizaron en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Regional Mérida del ISSSTE. Los valores de los lípidos sanguíneos y de la glucosa se expresan en miligramos por decilitro (mg/dL), los valores de insulina en microunidades por mililitro (μU/mL), la sensibilidad a la insulina y la actividad de las células β se expresan en valores porcentuales (%), el peso se expresa en kilogramos (kg), la estatura en centímetros (cm), el índice de masa corporal en kg/m² y la presión arterial se expresa en milímetros de mercurio (mmHg).

Medición del modelo de homeostasia (HOMA)

La determinación del modelo de homeostasia para medir la sensibilidad a la insulina (HOMA-S) y la capacidad secretora de insulina (HOMA-B) se realizó con el paquete computacional HOMA Calculador, versión 2.2 de la Diabetes Trials Unit, de la Universidad de Oxford, Inglaterra (<http://www.dtu.ox.ac.uk/homa>) utilizando los valores obtenidos de insulina expresados en μU/mL y los valores de glucosa en ayuno expresados en mg/dL. La determinación de resistencia a la insulina a través de este mismo modelo se determinó manualmente a través de la fórmula: $HOMA-IR = \text{insulina en ayuno } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucosa en ayuno } (\text{mmol/L}) / 22.5$.^{29,30}



Análisis estadístico

La información de cada paciente se organizó en una base de datos creada para el caso en el programa estadístico SPSS para Windows versión 15.0. Las variables demográficas, clínicas y de laboratorio se expresan en valores porcentuales, promedios y desviación estándar. Para comparar variables continuas numéricas se utilizó la prueba t de Student, la prueba de Mann-Whitney o ambas. La correlación entre la sensibilidad a la insulina y las diferentes concentraciones de lípidos se expresa de acuerdo con el coeficiente de correlación de Pearson-Spearman. Se consideró un valor estadísticamente significativo cuando el valor de p fue < 0.05 .

RESULTADOS

Se estudiaron 640 individuos adultos, no diabéticos, que no padecían ninguna enfermedad crónico-degenerativa, no fumaban ni recibían esteroides anabólicos u hormonales. A los que reunieron estos criterios y no eran obesos se les invitó a participar. Finalmente se incluyeron 202 sujetos, 80 (40%) del género masculino, con promedio de edad de 48 años (límites: 20-65). De acuerdo con los criterios de inclusión 102 (50.5%) eran hipertrigliceridémicos y 100 (49.5%) normolipidémicos. Las características basales de los sujetos no fueron diferentes entre sí (Cuadro 1).

Las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos fueron significativamente

mayores y las concentraciones de C-HDL fueron significativamente menores en los sujetos hipertrigliceridémicos que en los normolipémicos, el colesterol no HDL, aunque ligeramente superior en los sujetos hipertrigliceridémicos, no alcanzó significación estadística (Cuadro 2).

Al evaluar la respuesta insulínica se observó mayor concentración de insulina en los pacientes hipertrigliceridémicos que en los normolipémicos (12.9 vs 8.6 $\mu\text{g/dL}$; $p < 0.0001$, Figura 1A), la sensibilidad a la insulina (HOMA%S) estuvo significativamente disminuida en los pacientes hipertrigliceridémicos en comparación con los sujetos normolipémicos (79.8 vs 110.6%; $p < 0.0001$, Figura 1B), la capacidad secretora de insulina (HOMA% β) no tuvo diferencia significativa (115.1 vs 106; $p = 0.1$, Figura 1C), pero la resistencia a la insulina (HOMA-RI) estuvo significativamente incrementada en los pacientes hipertrigliceridémicos (1.7 vs 1.1%; $p < 0.0001$, Figura 1D). La glucosa en ayuno fue superior en los pacientes hipertrigliceridémicos (94.3 vs 88.4 mg/dL; $p < 0.0001$).

Al ajustar la sensibilidad a la insulina entre los grupos, en función del género, la edad y el índice de masa corporal se observó que entre los hombres la respuesta insulínica no fue diferente entre los hipertrigliceridémicos y los normolipémicos, no así entre las mujeres en quienes la sensibilidad a la insulina se observó disminuida entre las hipertrigliceridémicas (Cuadro 3).

Cuadro 1. Condiciones basales de los sujetos estudiados

	Hipertrigliceridemia (n = 102)	Normolipemia (n = 100)	Valor de p
Edad (años)	49.9 \pm 10.5	47.4 \pm 13.4	0.14
IMC (kg/m ²)	27.01 \pm 1.7	27.05 \pm 1.9	0.87
Presión arterial diastólica (mmHg)	78 \pm 4.8	78 \pm 6	0.64
Presión arterial sistólica (mmHg)	124 \pm 9.4	124.1 \pm 12	0.93
Hombres	38 (37%)	42 (42)	
Mujeres	64 (52%)	58 (58%)	0.29

Valor de p a través de χ^2 , t de Student o ambas.

Cuadro 2. Comparación del perfil de lípidos entre los grupos de estudio

	Hipertrigliceridemia (n = 102)	Normolipemia (n = 100)	p
Colesterol total	224 ± 45	174 ± 27	0.0001
Colesterol LDL	116.3 ± 49	104 ± 27	0.03
Colesterol HDL	41.7 ± 10	48 ± 12	0.0001
Triglicéridos	306 ± 87	124 ± 31	0.0001
Colesterol no HDL	182 ± 44	151 ± 71	0.07

Las cifras representan valores promedio en mg/dL. Valor de p a través de t de Student.

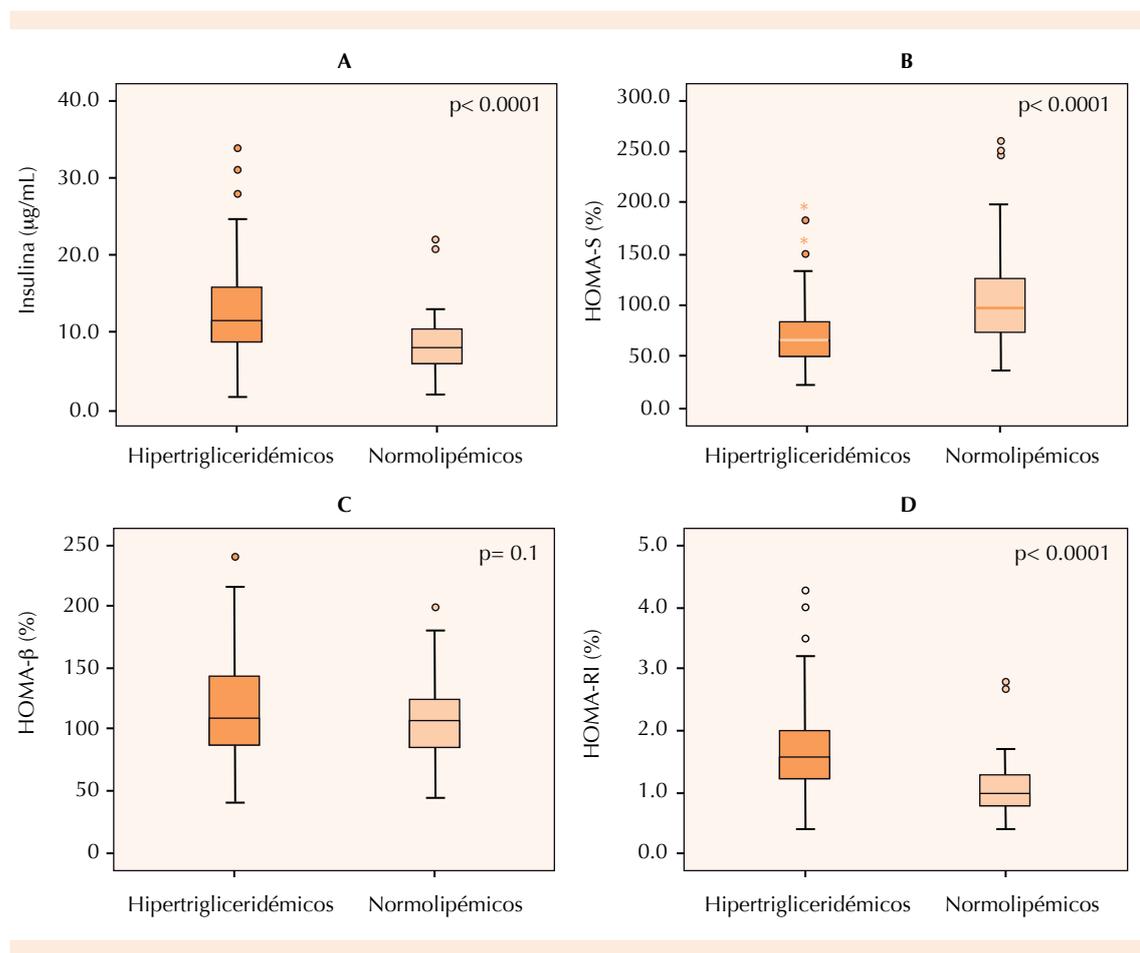


Figura 1. Sensibilidad a la insulina entre los grupos de estudio.

Al dividir a los sujetos en dos grupos en relación con el promedio de edad general (<48 y ≥48 años), la edad no tuvo influencia en la respuesta insulínica al compararla entre los dos grupos,

porque la disminución de la sensibilidad a la insulina se mantuvo entre los pacientes hipertrigliceridémicos, independientemente del grupo de edad (Cuadro 4).

**Cuadro 3.** Diferencias en la sensibilidad a la insulina en relación con el género

	Hipertrigliceridemia (n = 102)	Normolipemia (n = 100)	p
Hombres (n=80)			
Glucosa (mg/dL)	95.4 ± 3.9	90.7 ± 9.3	0.005
Insulina (µg/dL)	11.9 ± 6.4	9.3 ± 5.4	0.057
Sensibilidad (%)	93.4 ± 68.9	108 ± 65.3	0.3
HOMA-β (%)	104 ± 46	102 ± 37	0.8
HOMA-RI (%)	1.5 ± 0.8	1.2 ± 0.6	0.05
Mujeres (n=122)			
Glucosa (mg/dL)	93.7 ± 5.2	86.8 ± 9	0.0001
Insulina (µg/dL)	13.5 ± 7.8	8.1 ± 3.3	0.0001
Sensibilidad (%)	71.7 ± 37.9	111.9 ± 50.6	0.0001
HOMA-β (%)	121.8 ± 42.5	108.4 ± 36.6	0.06
HOMA-RI (%)	1.7 ± 0.9	1.05 ± 0.4	0.0001

Valor de *p* a través de χ^2 , t de Student o ambas.

Cuadro 4. Diferencias en la sensibilidad a la insulina en relación con la edad

	Hipertrigliceridemia (n = 102)	Normolipemia (n = 100)	p
<48 años (n = 81)			
Glucosa (mg/dL)	93.3 ± 5.5	87.2 ± 10.1	0.001
Insulina (µg/dL)	14.4 ± 7.6	10.07 ± 5.5	0.003
Sensibilidad (%)	70.1 ± 39	99.8 ± 50	0.004
HOMA-β (%)	129.4 ± 43	119.3 ± 39	0.26
HOMA-RI (%)	1.8 ± 0.9	1.2 ± 0.7	0.003
≥48 años (n = 121)			
Glucosa (mg/dL)	95.1 ± 4.2	89.4 ± 8.9	0.0001
Insulina (µg/dL)	11.9 ± 7.1	7.5 ± 2.6	0.0001
Sensibilidad (%)	86.4 ± 58	119.4 ± 61	0.004
HOMA-β (%)	105.9 ± 43	95.1 ± 31	0.12
HOMA-RI (%)	1.6 ± 0.8	0.9 ± 0.3	0.0001

Valor de *p* a través de χ^2 , la t de Student o ambas.

En los individuos con IMC < 27 kg/m², la hipertrigliceridemia no influyó en la sensibilidad a la insulina, no así en los sujetos con IMC ≥ 27 kg/m², en quienes la hipertrigliceridemia sí redujo la sensibilidad a la insulina e incrementó la resistencia (Cuadro 5).

Mediante el análisis de regresión logística múltiple, el IMC ≥ 27 kg/m² fue significativamente predictor de disminución de la sensibilidad a la insulina (Expβ= 2.5 [IC 95%: 1.36-4.72]; *p* = 0.002).

Finalmente, las concentraciones de triglicéridos guardaron una correlación negativa baja con la sensibilidad a la insulina ($\rho = -0.313$; *p* < 0.0001) y una correlación positiva muy baja con las concentraciones de colesterol HDL ($\rho = 0.167$; *p* = 0.01) a través del coeficiente de correlación de Spearman (Figura 2).

DISCUSIÓN

La hipertrigliceridemia es una forma común de dislipidemia. De acuerdo con la Encuesta Na-

Cuadro 5. Diferencias en la sensibilidad a la insulina en relación con el IMC

	Hipertrigliceridemia (n = 102)	Normolipemia (n = 100)	p
IMC ≤27 (n = 89)			
Glucosa (mg/dL)	94.7 ± 4.6	88 ± 9.7	0.0001
Insulina (µg/dL)	8.2 ± 4.2	8.6 ± 5.2	0.7
Sensibilidad (%)	112.2 ± 63.6	119.1 ± 64.4	0.6
HOMA-β (%)	90.7 ± 32.3	102.6 ± 37	0.11
HOMA-RI (%)	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.6	0.7
IMC >27 (n = 113)			
Glucosa (mg/dL)	94.1 ± 5	88.8 ± 9.4	0.0001
Insulina (µg/dL)	16.1 ± 7.3	8.7 ± 3.5	0.0001
Sensibilidad (%)	57.1 ± 24.9	103.3 ± 49	0.0001
HOMA-β (%)	132.8 ± 43.9	108.8 ± 37	0.002
HOMA-RI (%)	2.09 ± 0.9	1.1 ± 0.4	0.0001

Valor de p a través de χ^2 , t de Student o ambas.

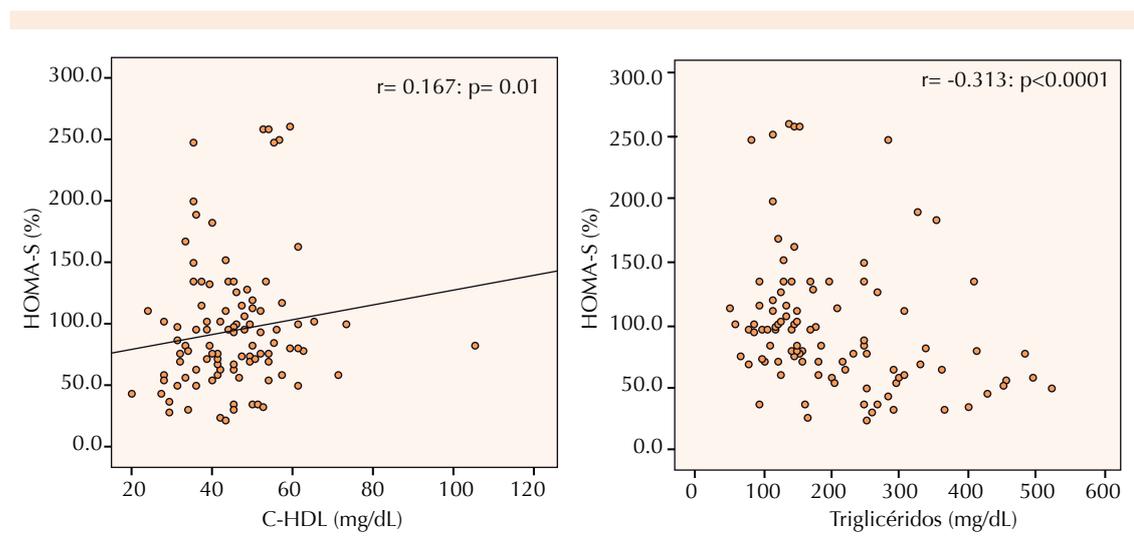


Figura 2. Correlación entre la sensibilidad a la insulina y los valores de triglicéridos y el colesterol HDL.

cional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT) 31.5% de los mexicanos mayores de 20 años tiene esta alteración.³¹

Sin embargo, la hipertrigliceridemia suele ser una afección asociada con otros padecimientos, como la obesidad, en particular la obesidad central, que suele acompañarse de incremento de los triglicéridos, o el síndrome metabólico,

la diabetes mellitus tipo 2, el hipotiroidismo, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, entre otros.

Asimismo, se sabe que los estados de hipertrigliceridemia reducen la sensibilidad a la insulina, diferentes estudios han descrito la resistencia a la insulina en sujetos con hipertrigliceridemia; sin embargo, la mayor parte de ellos se efectuaron



en sujetos con obesidad, diabéticos o en grupos reducidos de pacientes.^{25,26} Para suprimir el sesgo que significa evaluar la sensibilidad a la insulina en sujetos con obesidad o diabetes, seleccionamos a sujetos no obesos ni diabéticos.

Nuestros resultados muestran que la sensibilidad a la insulina está significativamente reducida en los pacientes con hipertrigliceridemia en comparación con los sujetos normolipémicos (79.8 vs 110.6%; $p > 0.0001$). En contraste y en correlación con la disminución de la sensibilidad, la resistencia a la insulina estuvo significativamente incrementada en los pacientes con hipertrigliceridemia en comparación con los sujetos normolipémicos (1.7 vs 1.1; $p < 0.0001$). Aunque de manera no significativa, la capacidad secretora de insulina (HOMA- β) fue mayor en los pacientes hipertriglicéridémicos (115.1 vs 106%; $p = 0.1$), lo que indica que estos sujetos enfrentan la resistencia a la insulina incrementando la secreción de más insulina.

Cuando se analizó la correlación entre la sensibilidad a la insulina y los componentes del perfil de lípidos (coeficiente de correlación de Spearman) se encontró que la sensibilidad a la insulina guardaba una correlación inversa y significativa con los triglicéridos, pero también una correlación directa con el colesterol HDL.

Este hallazgo es concordante con las características de los estados de resistencia a la insulina en los que el colesterol HDL está disminuido, como lo reportaron Karhapää³² y Bonora.³³ Asimismo, Tai³⁴ postula que la hipoalfalipoproteinemia es una característica de la resistencia a la insulina sólo en presencia de hipertrigliceridemia y añade que estas características de los lípidos favorecen la resistencia a la insulina a través del efecto producido por la liberación de citocinas proinflamatorias. De hecho, recientemente González-Chávez reportó en un grupo de pacientes mexicanos aparentemente sanos que un índice

triglicéridos-colesterol HDL elevado se asoció con resistencia a la insulina.³⁵

Desde hace algunas décadas se ha observado la asociación entre la hipertrigliceridemia y la hiperinsulinemia. El estudio de Sum y colaboradores demostró que las concentraciones basales de insulina estaban más elevadas en sujetos hipertriglicéridémicos que en sujetos controles.³⁶ Moro también reportó en un estudio con 567 sujetos no diabéticos que la resistencia a la insulina era mayor –calculada a través del *homeostasis model assessment* (HOMA-RI)– en los sujetos con los dos terciles más altos de triglicéridos que los que se encontraban en el tercil más bajo.³⁷ Al Mahmood encontró en un grupo de sujetos con hipertrigliceridemia aislada una disminución significativa de la sensibilidad a la insulina cuando se comparó con sujetos normolipémicos.²⁵

El efecto de los lípidos en la sensibilidad a la insulina es conocido desde tiempo atrás. Los estudios realizados en los que se realizó una infusión de lípidos en individuos sanos mostraron un incremento en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos, promoviendo la acumulación de lípidos en el tejido muscular, lo que condujo a deterioro de la tolerancia a la glucosa oral y a reducción del depósito de glucosa en el músculo mediada por insulina.³⁸

La causa molecular de ello probablemente sea la acumulación de lípidos en el tejido muscular. Varios estudios han mostrado que la resistencia a la insulina está estrechamente relacionada con la acumulación de triglicéridos ectópicos en forma de gotas de lípidos en el músculo esquelético.³⁹ Asimismo, Pan y su grupo señalan que la sensibilidad a la insulina depende del contenido intramuscular de triglicéridos observado en biopsias de músculo de indios Pima no diabéticos.⁴⁰ Este depósito en el músculo reduce el transporte de glucosa inducida por insulina al

alterar las vías de señalización de ésta, particularmente impidiendo la traslocación de la proteína transportadora GLUT4. Otros estudios realizados en este campo señalan que la acumulación de lípidos en el tejido hepático también sería causa de la resistencia a la insulina.¹⁰

En este estudio, cuando se realizó el análisis multivariado para determinar si la edad, el género o el IMC podrían tener un valor predictivo en la disminución de la sensibilidad a la insulina, se observó que el IMC ≥ 27 kg/m² tuvo un valor predictivo significativo.

Muchos autores consideran que la obesidad es un estado proinflamatorio, por cuanto genera una cantidad importante de radicales libres que desencadenan el incremento del estrés oxidativo, lo que conduce a la interrupción de las señales de traducción de la insulina.

En los últimos años se demostró que la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo asociadas con la obesidad pueden causar hipoxia, activación de distintas respuestas celulares, estrés oxidativo e inflamación. En la inflamación la expansión del tejido adiposo no sólo aumenta el grado de infiltración de macrófagos del tejido adiposo, sino que además provoca un cambio en la polarización de los macrófagos que pasarían de ser de tipo M2, con un perfil secretor antiinflamatorio, a tipo M1, con un perfil secretor proinflamatorio.⁴¹⁻⁴³

Estos últimos cambios serían los responsables de la expresión de la mayor parte de las citocinas proinflamatorias que se producen en el tejido adiposo y de las moléculas implicadas en el reclutamiento de más macrófagos en el tejido, estableciéndose un ciclo vicioso que amplificaría la activación de las vías inflamatorias.

Asimismo, los mecanismos moleculares que explicarían la acción inhibitoria de las citocinas proinflamatorias sobre la acción de la insulina

parecen situarse interfiriendo la vía de señalización de la insulina en pasos posteriores a la unión de insulina al receptor. Las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), estimulan la fosforilación en serina de IRS1, producen defectos en la actividad tirosina cinasa del IR y disminuyen la actividad de IRS1 y PI3 cinasa, inhibiendo de esta manera la vía de señalización de insulina.^{44,45} Aunque nuestros pacientes de ambos grupos no tuvieron diferencias en el IMC y todos tuvieron un IMC <30 kg/m², pareciera que incluso pequeñas diferencias en el peso tienen una fuerte influencia en la sensibilidad a la insulina.

Nuestro trabajo tuvo algunas limitaciones. Una es que se incluyeron sujetos con sobrepeso con base en el IMC y otra que no se midió y se utilizó la circunferencia de la cintura como parámetro de obesidad, si se considera que esta medición guarda mayor relación con la resistencia a la insulina. El motivo de ello es que en un país donde 66.7% de los hombres y 71.9% de las mujeres tiene sobrepeso u obesidad de acuerdo con el IMC y 63.8% de hombres y 83.6% de mujeres tiene aumentada la circunferencia de la cintura,⁴⁶ la selección de los pacientes hubiera resultado sumamente compleja, por ello se decidió utilizar el criterio únicamente de obesidad basados en el índice de masa corporal.

CONCLUSIÓN

Las alteraciones de los lípidos, en este caso la hipertrigliceridemia, disminuye la sensibilidad a la insulina y puede participar, junto con otros factores, en la fisiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2.

REFERENCIAS

1. Velázquez-Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelin Hernández G y col. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales de la



- Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2003;73:62-77.
2. Secretaría de Salud. <http://sinais.salud.gob.mx/>
 3. World Health Organization. Diabetes Programme. <http://www.who.int/diabetes/en/>
 4. Lara A, Rosas M, Pastelón G, Aguilar C y col. Hipercolesterolemia e hipertensión arterial en México. Consolidación urbana actual con obesidad, diabetes y tabaquismo. *Arch Cardiol Mex* 2004;74:231-245.
 5. Munguía-Miranda C, Sánchez-Barrera RG, Hernández-Saavedra D, Cruz-López M. Dyslipidemia prevalence and its relationship with insulin resistance on a population of apparently healthy subjects. *Salud Pública Méx* 2008;50:375-382.
 6. Meaney E, Lara-Esqueda A, Ceballos-Reyes GM, Asbun J, et al. Cardiovascular risk factors in the urban Mexican population: the FRIMEX study. *Public Health* 2007;121:378-384.
 7. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995;95:158-166.
 8. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
 9. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 1998;137:S65-S73.
 10. Boden G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:121-124.
 11. Boden G, Laakso M. Lipids and glucose in type 2 diabetes: what is the cause and effect? *Diabetes Care* 2004;27:2253-2259.
 12. Wilding JPH. The importance of free acids in the development of type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:934-945.
 13. Paolisso G, Tataranni PA, Foley JE, Bogardus C, et al. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:1213-1217.
 14. Pankow JS, Duncan BB, Schmidt MI, Ballantyne CM, et al. Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2004;27:77-82.
 15. Sako Y, Grill VE. A 48-hour lipid infusion in the rat time-dependently inhibits glucose-induced insulin secretion and B cell oxidation through a process likely coupled to fatty acid oxidation. *Endocrinology* 1990;127:1580-1589.
 16. Elks ML. Chronic perfusion of rat islets with palmitate suppresses glucose-stimulated insulin release. *Endocrinology* 1993;133:208-214.
 17. Zhou YP, Grill VE. Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J Clin Invest* 1994;93:870-876.
 18. Gremlich S, Bonny C, Waeber G, Thorens B. Fatty acids decrease IDX-1 expression in rat pancreatic islets and reduce GLUT2, glucokinase, insulin, and somatostatin levels. *J Biol Chem* 1997;272:30261-30269.
 19. Ritz-Laser B, Meda P, Constant I, Klages N, et al. Glucose-induced preproinsulin gene expression is inhibited by the free fatty acid palmitate. *Endocrinology* 1999;140:4005-4014.
 20. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid-induced-cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2498-2502.
 21. Lupi R, Dotta F, Marselli L, Del Guerra S, et al. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes* 2002;51:1437-1442.
 22. Boden G, Chen X, Iqbal N. Acute lowering of plasma fatty acids lowers basal insulin secretion in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes* 1998;47:1609-1612.
 23. Dobbins RL, Chester MW, Daniels MB, McGarry JD, Stein DT. Circulating fatty acids are essential for efficient glucose-stimulated insulin secretion after prolonged fasting in humans. *Diabetes* 1998;47:1613-1618.
 24. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, et al. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in non-diabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:2461-2474.
 25. Al-Mahmood K, Ismail AA, Rashid FA, Wan Mohamed WB. Isolated hypertriglyceridemia: an insulin-resistant state with or without low HDL cholesterol. *J Atheroscler Thromb* 2006;13:143-148.
 26. Summer AE, Finley KB, Genovese DJ, Criqui MH, Boston RC. Fasting triglyceride and the triglyceride-HDL ratio are not markers of insulin resistance in African Americans. *Arch Intern Med* 2005;165:1395-1400.
 27. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V y col. Características de los casos con dislipidemias mixtas en un estudio de población: resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. *Salud Pública Méx* 2002;44:546-553.
 28. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Ríos Torres JM, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001;42:1298-1307.
 29. Bloomgarden ZT. Measures of insulin sensitivity. *Clin Lab Med* 2006;26:611-633.
 30. HOMA Calculator. The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. <http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/homa/>
 31. Aguilar-Salinas C, Gómez-Pérez FJ, Rull J, Villalpando S, et al. Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Méx* 2010;52:S44-S53.

32. Karhapää P, Malkki M, Laasko M. Isolated low HDL cholesterol: An insulin-resistant state. *Diabetes* 1994;43:411-417.
33. Bonora E, Kieschl S, Willeit J, Oberhollenzer F, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: The Bruneck study. *Diabetes* 1998;47:1643-1649.
34. Tai ES, Emmanuel SC, Chew SK, Tan BY, Tan CE. Isolated low HDL cholesterol: an insulin-resistant state only in the presence of fasting hypertriglyceridemia. *Diabetes* 1999;48:1088-1092.
35. González-Chávez A, Simental-Mendía LE, Elizondo-Argueta S. Elevated triglycerides/HDL-cholesterol ratio associated with insulin resistance. *Cir Cir* 2011;79:126-131.
36. Sum CF, Wang KW, Tan CE, Fok KC, et al. Hyperinsulinemia in non-obese subjects with hypertriglyceridemia: a preliminary report. *Ann Acad Med Singapore* 1992;21:10-13.
37. Moro E, Gallina P, Pais M, Cazzolato G, et al. Hypertriglyceridemia is associated with increased insulin resistance in subjects with normal glucose tolerance: evaluation in a large cohort of subjects assessed with the 1999 World Health Organization criteria for the classification of diabetes. *Metabolism* 2003;52:616-619.
38. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low-density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995;95:158-166.
39. Olofsson SO, Andersson L, Haversen L, Olsson C, et al. The formation of lipid droplets: possible role in the development of insulin resistance/type 2 diabetes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:215-218.
40. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997;46:983-988.
41. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-1808.
42. Nguyen MT, Favelyukis S, Nguyen AK, Reichart D, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem* 2007;282:35279-35292.
43. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol* 2010;72:219-246.
44. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95:2409-2415.
45. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-1278.
46. Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, et al. Chronic noncommunicable diseases in Mexico: epidemiologic synopsis and integral prevention. *Salud Pública Méx* 2008;50:419-427.