



# **RESISTENCIA A LA INSULINA EN GINECOLOGÍA**

Editor:

**Dr. Enrique Reyes Muñoz**



**PERMANYER MÉXICO**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

# RESISTENCIA A LA INSULINA, EN GINECOLOGÍA

**EDITOR:**

**Dr. Enrique Reyes Muñoz**

Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Biología de la Reproducción Humana

Director de Investigación

Instituto Nacional de Perinatología «Isidro Espinosa de los Reyes»

Ciudad de México



**PERMANYER MÉXICO**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

# Autores

**Dr. Rubén Tlapanco Vargas**

*Especialidad en Ginecología y Obstetricia  
Biología de la Reproducción Humana  
Médico Adscrito a la Coordinación de  
Reproducción Asistida  
Instituto Nacional de Perinatología «Isidro  
Espinosa de los Reyes»  
Ciudad de México*

**Dra. Lidia Arce Sánchez**

*Especialidad en Endocrinología  
Biología de la Reproducción Humana  
Médico Adscrito a la Coordinación de  
Endocrinología  
Instituto Nacional de Perinatología «Isidro  
Espinosa de los Reyes»  
Ciudad de México*

**Dr. Carlos Lauro Tercero Valdez  
Zúñiga**

*Especialidad en Ginecología y Obstetricia  
Biología de la Reproducción Humana  
Director de la Clínica para el Estudio  
de la Reproducción Humana (CERH Laguna)  
Torreón, Coahuila*

**Dr. José Luis Elizarrarás Cendejas**

*Especialidad en Ginecología y Obstetricia  
Biología de la Reproducción Humana  
Director de la Clínica para el Estudio  
de la Reproducción Humana (CERH Irapuato)  
Irapuato, Guanajuato*

**Dra. Claudia Montserrat Flores  
Robles**

*Especialidad en Endocrinología Pediátrica  
Coordinadora de Tamiz Neonatal  
Instituto Nacional de Perinatología «Isidro  
Espinosa de los Reyes»  
Ciudad de México*

**Dr. Armando Miguel Roque Sánchez**

*Especialidad en Ginecología y Obstetricia  
Biología de la Reproducción Humana  
Centro Mexicano de Fertilidad Dr. Alberto Kably  
Ambe  
Hospital Ángeles  
Ciudad de México*

**Dra. Mónica Yazmín Olavarría  
Guadarrama**

*Especialidad en Ginecología y Obstetricia  
Alta Especialidad en Infertilidad  
Centro Mexicano de Fertilidad Dr. Alberto Kably  
Ambe  
Hospital Ángeles  
Ciudad de México*

**Dr. Enrique Reyes Muñoz**

*Especialidad en Ginecología y Obstetricia  
Biología de la Reproducción Humana  
Director de Investigación  
Instituto Nacional de Perinatología «Isidro  
Espinosa de los Reyes»  
Ciudad de México*

**Dra. Nayeli Martínez Cruz**

*Especialidad en Endocrinología  
Biología de la Reproducción Humana  
Médico Adscrito a la Coordinación de  
Endocrinología  
Instituto Nacional de Perinatología «Isidro  
Espinosa de los Reyes»  
Ciudad de México*

**Dra. Imelda Hernández Marín**

*Especialidad en Biología de la Reproducción  
Humana  
Miembro de The experts Group on Inositol in  
Basic and Clinical Research  
(EGOI)*

# Abreviaturas

<b>ACO</b>	anticonceptivo oral	<b>IADPSG</b>	Asociación Internacional de Grupos de Estudio sobre Diabetes y Embarazo
<b>ACOG</b>	Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia	<b>IAS/IASO</b>	<i>International Atherosclerosis Society, and the International Association for the Study of Obesity</i>
<b>ADA</b>	Asociación Americana de Diabetes	<b>IC</b>	intervalo de confianza
<b>AF</b>	ácido fólico	<b>ICC</b>	índice cintura cadera
<b>AHA</b>	<i>American Heart Association</i>	<b>IDF</b>	<i>International Diabetes Federation</i>
<b>AMPK</b>	<i>activated protein kinase</i>	<b>IL</b>	interleucina
<b>AOC</b>	anticonceptivo oral combinado	<b>IMC</b>	índice de masa corporal
<b>APGAR</b>	Aspecto, Pulso, Irritabilidad (del inglés <i>Grimace</i> ), Actividad y Respiración	<b>IOP</b>	insuficiencia ovárica prematura
<b>ARNm</b>	ácido ribonucleico mensajero	<b>IPG</b>	inositol-fosfoglicano
<b>aRR</b>	riesgo relativo ajustado	<b>IRS</b>	sustrato del receptor de insulina
<b>ATP III</b>	Panel de Tratamiento de Adultos III	<b>LDL</b>	lipoproteína de baja densidad
<b>CC</b>	circunferencia de cintura	<b>LH</b>	hormona luteinizante
<b>C-HDL</b>	colesterol de lipoproteínas de alta densidad	<b>ln</b>	logaritmo natural
<b>C-LDL</b>	colesterol de lipoproteínas de baja densidad	<b>MAP-K</b>	proteína cinasa activada por mitógenos
<b>CTOG</b>	curva de tolerancia oral a la glucosa	<b>MI</b>	mioinositol
<b>DASH</b>	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>	<b>NAFLD</b>	esteatohepatitis no alcohólica
<b>DCI</b>	$\delta$ -quiroinositol	<b>NAFLD</b>	esteatohepatitis no alcohólica
<b>DM</b>	diabetes <i>mellitus</i>	<b>NCEP</b>	<i>National Cholesterol Education Program</i>
<b>DM2</b>	diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	factor nuclear kappa B
<b>DMG</b>	diabetes <i>mellitus</i> gestacional	<b>NHANES</b>	Encuesta Nacional sobre Salud y Nutrición
<b>DPF</b>	Programa de Prevención de la Diabetes	<b>NHLBI</b>	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
<b>DPPOS</b>	Estudio de Resultados del Programa de Prevención de la Diabetes	<b>NICE</b>	Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud
<b>DS</b>	desviación estándar	<b>NS</b>	no significativo
<b>EA</b>	enfermedad de Alzheimer	<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>ECA</b>	estudio clínico aleatorizado	<b>OR</b>	<i>odds ratio</i>
<b>EHGNA</b>	enfermedad del hígado graso no alcohólico	<b>PCOM</b>	morfología de ovario poliquístico
<b>ENSANUT</b>	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición	<b>PI3K/AKT</b>	fosfatidil inositol 3 cinasa
<b>ER<math>\alpha</math></b>	receptor estrogénico $\alpha$	<b>PKB</b>	proteína cinasa B
<b>ES</b>	Sociedad de Endocrinología	<b>PPAR-<math>\gamma</math></b>	receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma
<b>ESHRE/ASRM</b>	<i>European Society of Human Reproduction and Embriology / American Society of Reproductive Medicine</i>	<b>QUICKI</b>	Índice Cuantitativo de Comprobación de la Sensibilidad a la Insulina
<b>FFA</b>	ácido graso libre	<b>RA</b>	reacciones adversas
<b>FIGO</b>	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia	<b>RCIU</b>	restricción del crecimiento intrauterino
<b>FPI</b>	insulina plasmática en ayunas	<b>RI</b>	resistencia a la insulina
<b>FSH</b>	hormona foliculoestimulante	<b>RR</b>	riesgo relativo
<b>GDR</b>	<i>glucose distribution rate</i>	<b>SC</b>	superficie corporal
<b>GLP-1</b>	péptido 1 similar al glucagón	<b>SHBG</b>	globulina transportadora de hormonas sexuales hepática
<b>GLUT</b>	transportador de glucosa	<b>SOGC</b>	Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá
<b>GnRH</b>	hormona liberadora de gonadotropinas	<b>SOP</b>	síndrome de ovario poliquístico
<b>GSK3</b>	glucógeno sintasa cinasa 3	<b>TG</b>	triglicéridos
<b>HAM</b>	hormona antimülleriana	<b>TgYGlu</b>	índice de triglicéridos y glucosa
<b>HOMA</b>	modelo de evaluación de la homeostasis	<b>TMN</b>	tratamiento médico nutricio
<b>HOMA2</b>	modelo de evaluación de la homeostasis 2	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	factor de necrosis tumoral alfa
<b>HOMA-IR</b>	modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina	<b>TSH</b>	hormona estimulante del tiroides
		<b>TyG</b>	índice de triglicéridos y glucosa
		<b>UPR</b>	moduladores de la respuesta de proteína desplegada
		<b>WHF</b>	<i>World Heart Federation</i>
		<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

# Índice

**Prólogo .....VII**

**Capítulo 1**

**Generalidades de la resistencia a la insulina ..... 1**

*Dra. Lidia Arce Sánchez*

**Capítulo 2**

**Papel de la resistencia a la insulina en la programación fetal ..... 11**

*Dr. Carlos Lauro Tercero Valdez Zúñiga y Dr. José Luis Elizarrarás Cendejas*

**Capítulo 3**

**Impacto de la resistencia a la insulina en los escolares  
y adolescentes .....21**

*Dra. Claudia Montserrat Flores Robles*

**Capítulo 4**

**La resistencia a la insulina en la edad reproductiva.....29**

*Dr. Armando Miguel Roque Sánchez y Dra. Mónica Yazmín Olavarría Guadarrama*

**Capítulo 5**

**Resistencia a la insulina en el embarazo e impacto en la diabetes  
mellitus gestacional ..... 39**

*Dr. Enrique Reyes Muñoz*

**Capítulo 6**

**Resistencia a la insulina en el síndrome metabólico.....47**

*Dra. Nayeli Martínez Cruz*

**Capítulo 7**

**La resistencia a la insulina en la menopausia..... 55**

*Dra. Imelda Hernández Marín*

**Capítulo 8**

**Innovación en el tratamiento de la resistencia a la insulina..... 65**

*Dr. Enrique Reyes Muñoz*

# Prólogo

Durante los últimos años se ha profundizado cada vez más sobre el estudio y entendimiento de las señalizaciones intracelulares que hacen posible el correcto funcionamiento del cuerpo humano; dentro de ellas, un pilar muy importante es la acción de la insulina, la cual se considera la hormona clave en la regulación de la homeostasis de la glucosa, en un proceso de retroalimentación entre la secreción de insulina y la sensibilidad a ésta, el cual se ve alterado por el fenómeno de la insulinoresistencia, es decir, por la incapacidad de la insulina de facilitar la disposición de la glucosa en tejidos sensibles como el músculo, la grasa y el hígado. Esta condición se ve claramente asociada a diversas entidades nosológicas como la hipertrigliceridemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hiperuricemia, la hiperglucemia, la hipertensión arterial sistémica, la enfermedad cardíaca, la aterosclerosis, la apnea del sueño, la obesidad y la disfunción ovárica, entre otras.

Es importante destacar que la resistencia a la insulina (RI) no tiene un origen único, sino que se adquiere durante la vida, con un componente multifactorial y poligénico, y tiene una prevalencia mundial de entre el 15.5 y el 46.5% en la población adulta y del 3.1 al 44% en la población pediátrica.

En esta obra se destacan de manera puntual las intervenciones que se pueden y deben hacer en el manejo de la RI, como las modificaciones en el estilo de vida, la actividad física y la restricción calórica, que no sólo tendrán impacto sobre la RI y el control glucémico, sino también en enfermedades tales como el síndrome metabólico o en la reducción de la incidencia de diabetes *mellitus* tipo 2 en hasta un 58% de las personas con prediabetes que pierden del 5 al 10% de su peso corporal total. Asimismo, se exploran los diversos manejos de suplementación y farmacológicos de que se dispone hoy en día, como la suplementación con inositol, que tiene efectos reductores de la glucosa, o la metformina, el fármaco más utilizado por años tanto en adultos como en algunos casos seleccionados de niños.

En el caso de la mujer en edad reproductiva, es fundamental considerar que la RI juega un papel importante en la disfunción ovulatoria, como en el síndrome de ovario poliquístico (SOP), altamente frecuente en nuestra población. Es sabido que las mujeres con SOP presentan una concentración de  $\delta$ -quiroinositol mayor en el líquido folicular debido a un aumento de la actividad de la epimerasa, lo cual convierte el mioinositol en  $\delta$ -quiroinositol, promoviendo la síntesis de andrógenos por parte de las células de la teca y fomentando la fisiopatología de la enfermedad.

Las mujeres con esta condición que logran la gestación se exponen al término conocido como reprogramación fetal, que se traduce como una acumulación de «insultos» al organismo, que generan un mecanismo de defensa y de adaptación del feto para sobrellevar estas alteraciones intrínsecas de la gestación, pero que, una vez que se logra la vida adulta, tendrán consecuencias como la aparición de enfermedades crónico-degenerativas, que podrán ser heredadas por su descendencia. De igual manera, hay que destacar que la mujer embarazada con previa RI acompañada o no de SOP tiene un mayor riesgo de presentar diabetes *mellitus* gestacional, con importantes consecuencias para la salud y la morbilidad perinatal.

Uno de los pilares más importantes de este libro es crear conciencia de los efectos que se presentan en todos los aspectos clínicos en las diferentes etapas de la vida, pero principalmente de las intervenciones que, como personal sanitario, es posible realizar para disminuir la probabilidad de desarrollar estas enfermedades, como se ve principalmente impactado en el proceso de transición a la menopausia y posmenopausia secundaria al déficit estrogénico y sus efectos en las células b pancreáticas, así como el envejecimiento y las comorbilidades que este mismo presenta, fomentando el riesgo de diabetes *mellitus* tipo 2, así como el riesgo cardiovascular, que constituye la primera causa de muerte de la mujer en el mundo.

Con gran entusiasmo extendemos este material para alentar al estudio e investigación continua de la RI en nuestra población, con el fin último de generar una mejor calidad de vida a nuestras mujeres y a las futuras generaciones.

**Dr. Rubén Tlapanco Vargas**

Presidente de la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción (AMMR)  
Ciudad de México

# Generalidades de la resistencia a la insulina

Dra. Lidia Arce Sánchez

## DEFINICIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina (RI) es el componente patogénico fundamental de muchas enfermedades metabólicas y se define como una disminución de la capacidad de respuesta (efecto máximo de la insulina) o de la sensibilidad (concentración de insulina requerida para una respuesta media máxima) a su acción anabólica (transporte de glucosa en el músculo y el tejido adiposo e inhibición de la gluconeogénesis hepática).<sup>1,2</sup> En esta condición la alteración en la transducción de señales del receptor de insulina o de sus proteínas efectoras en el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético origina un hiperinsulinismo compensatorio por las células  $\beta$  pancreáticas que por sí mismo es capaz de producir efectos sobre el equilibrio hidroelectrolítico y activar procesos de crecimiento y de expresión génica que producen daño orgánico, o bien afectan a los procesos de coagulación y reparación celular<sup>1,3</sup>. La persistencia de la RI a lo largo del tiempo eventualmente desencadena una depleción de las células  $\beta$  para contrarrestar la emergencia de la hiperglucemia en ayuno, la intolerancia a los carbohidratos o la franca diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)<sup>2,4,5</sup>. El síndrome de RI hace referencia a la detección de hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, hiperuricemia, hiperglucemia, hipertensión arterial sistémica, enfermedad cardíaca aterosclerosa, apnea del sueño, obesidad, disfunción ovárica y alteraciones del sistema fibrinolítico que prevalecen en individuos con sensibilidad a la insulina tisular diferencial e hiperinsulinismo compensatorio<sup>6,7</sup>. Desde el punto de vista epidemiológico, se considera que los individuos que presentan este conjunto de anomalías asociadas con la RI tienen potencialmente un mayor riesgo para la emergencia de DM2, síndrome metabólico, enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedad cardiovascular y algunos tipos de neoplasias<sup>8,9</sup>.

1

## ETIOLOGÍA

La RI es primordialmente una condición adquirida; no obstante, su etiología puede tener un origen mixto o genético a través de un patrón de carácter poligénico. Asimismo, se ha demostrado que algunos polimorfismos de nucleótido único en el gen del receptor activado por proliferadores peroxisomales gamma (rs1801282), en los sustratos del receptor de insulina (rs2943634), en el factor de crecimiento similar a la insulina (rs35767), en el gen de la glucocinasa (rs4607517) y del transportador de glucosa tipo 4



(GLUT-4) se relacionan con una menor secreción de insulina en los adultos<sup>10-12</sup>. De igual modo se ha descrito que la distrofia miotónica, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Alström, el síndrome de Rabson-Mendenhall, el síndrome de Werner, la lipodistrofia y el síndrome de RI tipo A y B se asocian con la variante más severa de RI<sup>13</sup>. Entre las causas adquiridas, probablemente las más importantes sean la acreción de grasa ectópica, el proceso de envejecimiento, el sedentarismo, algunos medicamentos (glucocorticoides, antiadrenérgicos, inhibidores de la proteasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antipsicóticos atípicos o insulinas), las dietas altas en sodio, la glucotoxicidad y la lipotoxicidad por el exceso de ácidos grasos libres circulantes. Finalmente, diversas entidades sistémicas pueden acompañarse de RI, como la desnutrición y la insuficiencia hepática crónica<sup>14</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial de la RI oscila entre el 15.5 y el 46.5%<sup>15-17</sup>. En un análisis reciente de los datos de la Encuesta Nacional sobre Salud y Nutrición (NHANES) del año 2021 se encontró que el 40% de los adultos estadounidenses (4 de cada 10) de entre 18 y 44 años tenían RI a según el modelo homeostático (modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina [HOMA-IR])<sup>18</sup>. Desde el punto de vista demográfico, se ha determinado que la prevalencia de la RI es menor en la población de adultos europeos (15.5%) comparado con la población de Tailandia (23.3%), de Texas (39.1%), Líbano (44.6%) o Venezuela (46.5%)<sup>15</sup>. Se estima que la tasa mundial de mortalidad por esta enfermedad en la población adulta oscila entre el 20.6 y el 25.3%<sup>19</sup>. En el estudio de Diamond, et al. demostró RI en el 25% (n = 25/100) de los adultos sin DM u obesidad por la prueba del *clamp* hiperinsulinémico-euglucémico<sup>20</sup>. Igualmente se ha informado que 4 de cada 10 hombres y 6 de cada 10 mujeres con RI son delgados<sup>21</sup>. Evidencia emergente ha indicado que la hiperinsulinemia en estado de ayuno mayor de 39 mU/mL se asocia con un riesgo adicional (31%) de enfermedad cardiovascular en individuos sin DM (riesgo relativo [RR] de mortalidad cardiovascular: 3.2; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.7-5.9; para HOMA-IR > 2.8 vs. HOMA-IR < 0.4)<sup>22,23</sup>. Los datos epidemiológicos actuales indica que las entidades metabólicas relacionadas con la RI no son producto del azar y predisponen a largo plazo a DM2 y enfermedad cardiovascular<sup>24</sup>. Los estudios observacionales informan sobre la coexistencia de la RI con la DM2 (80-100%), con el síndrome de ovario poliquístico (50-70%) y con la hipertensión arterial sistémica (30%)<sup>25,26</sup>. La tasa de detección de los síndromes de RI graves en el medio hospitalario es baja (1-0.5%)<sup>27</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La RI emerge por la incapacidad de los tejidos insulinosensibles para inhibir la gluconeogénesis, la glucógenolisis y promover el transporte de glucosa, la glucogénesis y la síntesis de triacilglicérols, en respuesta a concentraciones suprafiológicas de insulina plasmática<sup>28</sup>. La RI se confina de forma selectiva en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. La resistencia muscular a la acción biológica de la insulina induce lipogénesis de novo hepática (serie de reacciones bioquímicas mediante las cuales el acetil CoA, se bioconvierte en ácidos grasos)<sup>29</sup>. La RI muscular en conjunto con la lipogénesis *de novo* produce un exceso de sustratos energéticos, que amplifica la RI sistémica e impulsa el depósito ectópico de lípidos alrededor de los órganos viscerales<sup>29</sup>. Después de la ingesta de una carga calórica de carbohidratos y de

su conversión a glucosa, el músculo es el sitio principal de captación de este nutriente (70%). En condiciones de exceso calórico crónico, el tejido muscular acumula ácidos grasos intramiocelulares. La activación de la proteína cinasa C theta por el diacilglicerol (principal ácido graso intramiocelular) disminuye la translocación del GLUT-4 a la membrana celular y la captación de glucosa muscular<sup>29</sup>. Cuando el tejido hepático recibe un exceso de sustrato energético, se produce un proceso similar al del músculo esquelético. En el hígado, el contenido de diacilglicerol reduce la transducción de señales del receptor de insulina por la activación de la proteína cinasa C épsilon. Al igual que en el tejido muscular, el exceso de glucosa intrahepática estimula el depósito de lípidos locales y ectópicos. La incapacidad crónica de la insulina para suprimir la lipólisis y la gluconeogénesis, colateralmente ocasiona una disfunción de las células  $\beta$  por lipotoxicidad<sup>29</sup>.

## Evaluación

Aun cuando la hiperinsulinemia compensatoria contrarresta la progresión hacia la franca DM, los portadores de la RI tienen un mayor riesgo de debutar con algún grado de intolerancia a la glucosa, dislipidemia, disfunción endotelial, hiperandrogenemia, cambios hemodinámicos, alteraciones del sistema fibrinolítico, del metabolismo del ácido úrico y de la regulación renal del sodio<sup>30</sup>. La presentación clínica es variable tanto en lo que respecta a la historia clínica como a los hallazgos del examen físico. Dependerá de la severidad de la RI, de la duración de la afección, de la población de células  $\beta$  funcionales, de la susceptibilidad genética de cada individuo para desarrollar las comorbilidades originadas por el hiperinsulinismo compensatorio y de la magnitud de la acumulación intracelular de los metabolitos derivados de los ácidos grasos en el hígado y el músculo<sup>31</sup> (Tabla 1).

La evaluación confiable y precisa de la RI es relevante para investigar adecuadamente la epidemiología, los mecanismos fisiopatológicos, la eficacia de las intervenciones terapéuticas, el pronóstico y los desenlaces adversos a corto y largo plazo de la población expuesta. En humanos, la RI se infiere analizando la capacidad muscular para la disposición de glucosa inducida por la insulina y/o por la extensión de la inhibición de la lipólisis y de la producción hepática de glucosa durante el ayuno o con alguna prueba dinámica<sup>3</sup>. El *clamp* hiperinsulinémico-euglucémico (CHE), se considera el método de referencia para evaluar la sensibilidad metabólica a la insulina endógena; sin embargo, por su complejidad e invasibilidad no es apto para grandes estudios poblacionales<sup>33</sup>. La prueba del CHE busca inhibir completamente la síntesis de glucosa hepática al mismo tiempo que incrementa su eliminación en el tejido esquelético y adiposo por conducto de una infusión constante de insulina intravenosa (5-120 mU/m<sup>2</sup> [superficie corporal] SC/min) y del ajuste continuo de una solución glucosada al 20% para preservar la glucemia dentro de un límite específico (90-100 mg/dL). La sensibilidad de los tejidos al efecto biológico de la insulina exógena se establece en los últimos 30 minutos del *clamp*, analizando la velocidad de la solución glucosada durante el tiempo en que la concentración de glucosa alcanza un estado estacionario ( $\Delta < 5\%$  entre las glucosas recabadas cada 10 min). La métrica básica del *clamp* es la tasa de aclaramiento de glucosa (*glucose distribution rate* [GDR]) o valor M<sup>33</sup>. Para efectos prácticos, se acepta que una GDR  $\geq 7 \pm 0.5$  mg/kg/min indica sensibilidad tisular a la insulina, mientras que un valor de GDR  $\leq 4$  mg/kg/min denota RI. Los valores de GDR en área gris (4-7.5 mg/kg/min) se consideran indicadores tempranos de RI. En virtud de que el valor de GDR depende directamente de la velocidad de infusión de insulina que estipula cada investigador, las comparaciones

**Tabla 1. Entidades patológicas asociadas a la RI y cociente de riesgo instantáneo de enfermedades cardiometabólicas basado en estudios de cohorte con alta calidad de evidencia**

Entidad clínica	Participantes (n)	Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%) <sup>32</sup>	Heterogeneidad (%)
DM2	161,032	3.05 (1.87-4.97)	81
Eventos cardiovasculares no fatales	17,554	1.46 (1.08-1.97)	84
Hipertensión arterial sistémica	11,928	1.35 (1.15-1.59)	16
Mortalidad cáncer	9,430	1.00 (0.91-1.11)	64
Dislipidemia*	6,144	3.58 (1.33-9.58)	No analizada
Esteatohepatitis alcohólica*	132	1.9 (1.6-12.1)	No analizada

\*Una revisión sistemática reciente, que evaluó todos los índices de RI basales, concluyó que la transformación matemática de las concentraciones de insulina y glucosa sérica en ayuno QUICKI tiene una fuerte correlación con el CEH ( $r = 0.73$ ,  $p < 0.01$ ). RI: resistencia a la insulina. QUICKI: *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*.

entre diferentes poblaciones no son válidas si las condiciones experimentales son distintas<sup>34</sup>. Para la detección de RI en individuos sin DM u obesidad, Bergman, et al. estableció para una tasa de infusión de insulina de 40 mU/m<sup>2</sup>/SC/min, un valor de  $M < 4.7$  mg/kg/min<sup>35</sup>. Recientemente, Almeda-Valdés, et al. reportó, en una muestra de individuos mexicanos sin DM con sobrepeso, un valor de GDR ajustado por peso (tasa de infusión de insulina: 50 mU/m<sup>2</sup> SC/min; GDR:  $8.2 \pm 2.9$  mg/min) distinto a los puntos de corte en otras poblaciones<sup>36</sup>. Para simplificar la detección de la RI, en el último trienio se han desarrollado otros índices que integran a la insulina y glucosa en su estado basal o en respuesta a una dosis oral estándar de glucosa<sup>37</sup>. Por su fácil reproducción y buena correlación con el CHE, la métrica subrogada más ampliamente utilizada en la práctica clínica es el índice HOMA-IR<sup>38,39</sup>. En contraste con el HOMA-IR la transformación matemática de las concentraciones de insulina y glucosa sérica en ayuno (Índice Cuantitativo de Comprobación de la Sensibilidad a la Insulina [QUICKI]), con un poder de discriminación similar a la sensibilidad a la insulina. Recientemente para eludir los problemas que supone la falta de un ensayo de insulina estandarizado, se han desarrollado una serie de índices alternos que se componen de otros analitos. Estas métricas incluyen el producto de la glucosa y los triglicéridos en ayuno; el producto de la glucosa, los triglicéridos y el IMC, y el producto de triglicéridos y C-HDL. Un metaanálisis diseñado para identificar el índice de sensibilidad o de resistencia a la insulina con la correlación más fuerte con el *clamp* hiperinsulinémico-euglucémico reveló que el índice QUICKI ( $r = 0.61$ ; 0.55-0.65;  $n = 35$ ) y el HOMA-%S ( $r = 0.57$ ; 0.46-0.67;  $n = 5$ ) eran los métodos más apropiados para su uso en estudios a gran escala<sup>40</sup>. Es pertinente destacar que, aun cuando estos índices muestran una fuerte correlación con el estándar de oro en distintas poblaciones muestrales (Tabla 2), ninguno se ha integrado a las guías de práctica clínica para la prevención primaria de la DM por la imposibilidad de establecer puntos de corte universales<sup>41</sup>.

**Tabla 2. Índices subrogados para la sensibilidad o RI en ayunas y su coeficiente de correlación con el CEH**

Índice subrogado	Fórmula	Punto de corte	Validación Coeficiente de correlación entre el índice subrogado y el <i>clamp</i> hiperinsulinémico-euglicémico
HOMA-IR <sup>†</sup>	$(\text{Glucosa mg/dL} \times \text{insulina mU/L}) / 405$	$> 4.65$ o $> 3.6$ (IMC $> 27.5$ ) $> 2$ si NAFLD	0.60-0.88; $p < 0.0001$
QUICKI	$1 / (\log_{10} \text{insulina mU/mL} + \log_{10} \text{glucosa mU/dL})$	$< 0.33$	0.43-0.78; $p < 0.0001$
Insulina	Insulina mU/L	$> 12.2$	0.59; $p < 0.001$
Glucosa/insulina	$\text{Glucosa mg/dL} \times \text{insulina mU/L}$	$> 2.4$	0.56; $p < 0.001$
Índice de adiposidad visceral (mujer)	$(\text{perímetro de cintura [cm]} / [36,58 + (1,89 \times \text{IMC})]) \times (\text{triglicéridos} / 0,81) \times (1,52 / \text{C-HDL})$	$> 0.34$	$-0.39$ ; $p < 0.0001$
Triglicéridos/C-HDL	TG mg/dL/C-HDL mU/dL	$> 0.57$	De $-0.385$ a $-0.41$ ; $p < 0.0001$
Triglicéridos y glucosa	$\ln (\text{TG mg/dL} \text{ glucosa mU/dL} / 2)$	$> 9.36$	De $-0.38$ a $-0.39$ ; $p < 0.0001$
Índice McAuley	$\text{Exp} [2,63 - 0,28 \ln (\text{INS}) - 0,31 \ln (\text{TG})]$	$< 6.07$	$-0.39$ ; $p < 0.0001$

<sup>†</sup>Aún no se han definido los puntos de corte para todas las poblaciones o los grupos de alto riesgo. ln: logaritmo natural.

A pesar de que la RI fue definida por la Organización Mundial de la Salud como un valor de HOMA-IR superior al percentil 75 para individuos sin DM<sup>42</sup>, los puntos de corte en poblaciones muestrales son variables en función de la raza, la edad, el género, las enfermedades concomitantes y las complicaciones cardiometabólicas<sup>39,42</sup> (Tabla 3).

## TRATAMIENTO

La intervención al estilo de vida es la piedra angular del tratamiento de la RI. El ejercicio y la restricción calórica son los dos aspectos principales para la prevención y tratamiento de la RI y sus secuelas<sup>43</sup>. En el estudio de Will, et al. los hombres y mujeres con una pérdida de 4-36 kg a lo largo de 13 años presentaron 25% menos incidencia de DM (densidad de incidencia ajustada: 0.79; IC 95%: 0.73-0.86) que el grupo control<sup>44</sup>. Asimismo, en el estudio DPP (Programa de Prevención de la Diabetes) y el estudio DPPOS (Estudio de Resultados del Programa de Prevención de la Diabetes) probó el efecto reductor de la terapia médico nutricia sobre la incidencia de DM2 fue del 58% en aquellos participantes con prediabetes que durante el periodo activo de la intervención

**Tabla 3. Principales valores de corte del HOMA-IR según la bibliografía reciente estratificados por tamaño de muestra**

Tamaño población de estudio	Características de la población de estudio	Punto de corte	Criterio (percentil)
Nakai, 2012 (n = 6,868)	Japón, edad: 41.6 ± 0.4 años, población sana	≥ 1.7	90
Hedblad, 2000 (n = 4,816)	Suecia, muestra basada en la población	> 2	75
Yin, 2013 (n = 3,203)	China, niños y adolescentes de 16-18 años	> 3	95
Summer, 2008 (n = 2,804)	EE.UU., población NHANES, edad ≥ 20 años, IMC y glucosa en ayuno normales	> 2.73	66
Geloneze, 2006 (n = 1,317)	Brasileños, edad: 40 ± 12 años, IMC: 34 ± 10 kg/m <sup>2</sup>	≥ 2.77	90
Esteghamati, 2009 (n = 1,276)	Irán, síndrome metabólico por criterio IDF Síndrome metabólico, criterio ATP III	≥ 1.6 ≥ 1.8	75 80
Timóteo, 2014 (n = 1,184)	Portugal, adultos sin diabetes en una sala de cardiología; IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> ; glucosa en ayunas < 100 mg/dL	> 2.33	90
Caucasus, 2006 (n = 1,156)	Población rural, sin DM	> 2.29	75
Marques-Vidal, 2002 (n = 1,153)	Francia, edad: 35-64 años, muestra basada en la población	≥ 3.8	75
Do, 2010 (n = 738)	Tailandia, edad: ≥ 35 años, IMC y glucosa en ayunas normales	≥ 1.5	90
Reyes-Muñoz (n = 400)	Mujeres no gestantes, edad: 28.4 ± 3.0 años, IMC: > 18.5-< 24.9 kg/m <sup>2</sup> , población sana	≥ 2.6	95

perdieron 5-10% del peso corporal total<sup>45,46</sup>. La remisión o disminución de la RI supone la restricción de los carbohidratos con alto índice glucémico (> 70) y de su aporte energético (20-175 g de carbohidratos diarios) consono con la acreción de la masa esquelética y el mantenimiento de la reducción del peso corporal (10-15% en promedio y 20% para portadores de obesidad grado III) a largo plazo (24-72 meses)<sup>43</sup>. El análisis de los resultados de los estudios de cohortes demuestra que una dieta baja en carbohidratos normaliza el contenido intrahepático de grasa sin mejorar la sensibilidad a la insulina, mientras que una dieta muy baja en carbohidratos (< 700 kcal/día) reduce la RI, la inflamación, el estrés del retículo endoplásmico y la producción de especies reactivas de oxígeno en personas obesas<sup>47</sup>. El ejercicio físico de intensidad moderada (150 minutos por semana) es fundamental para aumentar la sensibilidad a la insulina por conducto del incremento del metabolismo oxidativo, de la actividad de la AMPK cinasa, de la translocación de GLUT-4 a la membrana celular, de la biogénesis muscular mitocondrial y de la reducción de la acreción de grasa intramuscular<sup>49</sup>. Si bien la nutrición hipocalórica y la actividad física siguen siendo claves para el tratamiento de la RI, sólo un porcentaje limitado

de pacientes se adhieren a un estilo de vida saludable a mediano plazo<sup>50</sup>. Un reciente metaanálisis de 19 estudios sobre intervenciones nutricionales en RI informó que la dieta combinada con actividad física logra una mayor reducción del riesgo de DM (RR: 0.59; IC 95%, 0.51-0.69) que cualquiera de las estrategias por sí solas<sup>51</sup>. La preservación de un peso más saludable es un enorme desafío terapéutico en virtud de que más del 50% de los pacientes con prediabetes y/o exceso de peso recobran más de 2 kg en menos de 24 meses<sup>52</sup>. En el periodo sin intervención activa (rango: 5.7-9.4 años) del estudio DPP, sólo los participantes que continuaron con consejería nutricional tuvieron menor riesgo de DM (RR: 0.72; IC 95%: 0.60-0.86) comparado con el grupo placebo. La búsqueda de estrategias de mantenimiento para prolongar el efecto protector de los cambios en el estilo de vida<sup>52</sup> propició la introducción de los antidiabéticos orales como terapia emergente<sup>53</sup>. Si bien ningún medicamento está aprobado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de la RI, el estudio DPP demostró que el tratamiento con metformina (850 mg dos veces al día) redujo un 31% el riesgo absoluto de DM (3.2 casos por cada 100 personas-año) en los participantes adultos con prediabetes e IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> comparado con el grupo placebo<sup>54</sup> debido a su efecto estimulante sobre el receptor de insulina, sobre la gluconeogénesis y sobre el reclutamiento de GLUT-4<sup>55</sup>. De acuerdo con la más reciente evidencia otros fármacos como los análogos del receptor de GLP-1 o los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, son eficaces para limitar el proceso inflamatorio, al mismo tiempo que regulan la expresión génica de los transportadores de glucosa y optimizan la secreción de insulina dependiente de la glucosa. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2 exhiben además un efecto protector sobre el funcionamiento de las células  $\beta$  pancreáticas y sobre el control del peso corporal<sup>55</sup>. Las tiazolidinedionas promueven el almacenamiento de ácidos grasos libres en el tejido adiposo para reducir la acreción ectópica. Sin embargo, una revisión sistemática reciente alertó sobre su bajo perfil de seguridad debido a inducción de eventos cardiovasculares y fracturas óseas atípicas<sup>56</sup>. De acuerdo con el metaanálisis (n=21; 18 estudios de intervención farmacológica y 3 estudios con cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico) de Haw, et al.<sup>51</sup>, las estrategias farmacológicas para prevenir la DM son menos eficientes (RR: 0.64; IC 95%: 0.54-0.76) a corto plazo que el cambio a un estilo de vida saludable (RR: 0.59; IC 95%: 0.51-0.69). Por esta razón es apremiante generar nuevas terapéuticas que actúen en forma independiente o sinérgica con los tratamientos de segunda línea hasta ahora explorados. Una novel línea de investigación se enfoca en corregir las alteraciones del metabolismo del inositol relacionadas con las complicaciones a largo plazo de la DM. En modelos animales, la suplementación con inositol redujo significativamente la glucosa posprandial<sup>57</sup>. El metaanálisis de 20 estudios clínicos controlados con un total de 1,239 sujetos mostró que el tratamiento con inositol (1,200-4,000 mg/día) disminuyó, independientemente del peso corporal, la concentración de glucosa plasmática en ayuno (diferencia de medias: 7.92 mg/dL; IC 95%: 0.65-0.23), la glucosa posprandial estimulada con una carga de glucosa oral (diferencia de medias: 12.42 mg/dL; IC 95%: 1.14-0.23), la insulina en ayuno (diferencia media: 38.49 pmol/L; IC 95%: 52.63-24,36) y el HOMA-IR (diferencia media: 1.96 mmol  $\times$  mUI/L; IC 95%: 2.62-1.30).

## CONCLUSIONES

La RI es la consecuencia de una señalización deficiente causada por mutaciones o modificaciones postraduccionales de su receptor o de sus moléculas efectoras.

La acumulación ectópica de lípidos en el hígado y el músculo esquelético estimula vías que alteran la captación de glucosa muscular y disminuyen la síntesis de glucógeno hepático.

Cada kilogramo de peso perdido se asocia con una disminución adicional del 7% del riesgo de progresión a DM.

El efecto protector de las intervenciones en el estilo de vida disminuye después del tercer año del periodo de intervención activa.

Los efectos benéficos del tratamiento farmacológico se disipan después de su período de lavado.

Las intervenciones en el estilo de vida requieren de estrategias de mantenimiento exitosas y rentables para prevenir o retrasar la progresión a DM.

La suplementación con inositol tiene efectos reductores de la glucosa independientes del peso y sus cambios en el tiempo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Placzkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, et al. Indirect insulin resistance detection: Current clinical trends and laboratory limitations. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019;163(3):187-99.
2. Fasipe OJ, Ayoade OG, Enikuomehin AC. Severity Grade Assessment Classifications for Both Insulin Resistance Syndrome and Status of Pancreatic Beta Cell Function in Clinical Practice Using Homeostasis Model Assessment Method Indices. *Can J Diabetes.* 2020;44(7):663-9.
3. Gastaldelli A. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Obesity.* 2022;30(8):1549-63.
4. Wallach JB. Interpretation of Diagnostic Tests: A Handbook Synopsis of Laboratory Medicine. Little Brown & Co; Edición 5th. 1998.
5. Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, et al. Williams. Tratado de endocrinología + ExpertConsult. Elsevier España; 2017.
6. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(2):283-303.
7. Bloomgarden ZT. Definitions of the Insulin Resistance Syndrome: The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care.* 2004;27(3):824-30.
8. Gathirua-Mwangi WG, Monahan PO, Murage MJ, et al. Metabolic syndrome and total cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Causes Control.* 2017;28(2):127-36.
9. Muzurović E, Mikhailidis DP, Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk. *Metabolism.* 2021;119:154770.
10. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet.* 2010;42(2):105-16.
11. Rung J, Cauchi S, Albrechtsen A, et al. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nat Genet.* 2009;41(10):1110-5.
12. Povel CM, Boer JMA, Onland-Moret NC, et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) involved in insulin resistance, weight regulation, lipid metabolism and inflammation in relation to metabolic syndrome: an epidemiological study. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11(1):1-10.
13. Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, et al. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Endocr J.* 2022;69(2):107-13.
14. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* 2021;46(1):15-37.
15. Bermudez V, Salazar J, Martínez MS, et al. Prevalence and Associated Factors of Insulin Resistance in Adults from Maracaibo City, Venezuela. *Adv Prev Med.* 2016;2016:9405105.
16. Friedrich N, Thuesen B, Jørgensen T, et al. The association between IGF-I and insulin resistance: a general population study in Danish adults. *Diabetes Care.* 2012;35(4):768-73.
17. Qu HQ, Li Q, Rentfro AR, et al. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning. *PLoS One.* 2011;6(6):e21041.
18. Caporaso NE, Jones RR, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Insulin Resistance in Healthy U.S. Adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29(1):157-68.
19. Penno G, Solini A, Orsi E, et al. Insulin resistance, diabetic kidney disease, and all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2021;19(1):66.
20. Diamond MP, Thornton K, Connolly-Diamond M, et al. Reciprocal variations in insulin-stimulated glucose uptake and pancreatic insulin secretion in women with normal glucose tolerance. *J Soc Gynecol Investig.* 1995;2(5):708-15.
21. Šebeková K, Gurecká R, Csongová M, et al. Lean insulin-resistant young adults display increased cardio-metabolic risk: A retrospective cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;185:109217.
22. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care.* 2003;26(5):1513-7.
23. Zhang X, Li J, Zheng S, et al. Fasting insulin, insulin resistance, and risk of cardiovascular or all-cause mortality in non-diabetic adults: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2017;37(5):BSR20170947.
24. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005;112(20):3066-72.



25. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1095-105.
26. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47(10):1643-9.
27. Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest*. 2021; 131(4):e142245.
28. Tsatsoulis A, Mantzaris MD, Bellou S, et al. Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment - an evolutionary perspective. *Metabolism*. 2013;62(5):622-33.
29. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016;126(1):12-22.
30. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:391-406.
31. Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y, et al. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(13):7522-7.
32. González-González JG, Violante-Cumpa JR, et al. HOMA-IR as a predictor of Health Outcomes in Patients with Metabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(6):547-64.
33. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-23.
34. Tam CS, Xie W, Johnson WD, et al. Defining Insulin Resistance From Hyperinsulinemic-Euglycemic Clamps. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1605-10.
35. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*. 1985;6(1): 45-86.
36. Almeda-Valdés P, Bello-Chavolla OY, Caballeros-Barragán CR, et al. [Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes]. *Gac Med Mex*. 2018;154(Suppl 2):S50-5.
37. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
38. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.
39. Tang Q, Li X, Song P, et al. 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.
40. Petrie JR. Evidence-based estimation of insulin resistance. *Diabetologia*. 2014;57(9):1743-5.
41. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:47.
42. Holt RIG, Goldstein BJ, Flyvbjerg A, et al. *Textbook of Diabetes*. John Wiley & Sons; 2011.
43. Govers E, Slof E, Verkoelen H, et al. Guideline for the Management of Insulin Resistance. *Int J Endocrinol Metab Disord*. 2015;1(4). [Internet]. Consultado el 8 de marzo de 2024. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.16966/2380-548X.115>
44. Will JC, Williamson DF, Ford ES, et al. Intentional weight loss and 13-year diabetes incidence in overweight adults. *Am J Public Health*. 2002;92(8):1245-8.
45. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
46. Perreault L, Pan Q, Schroeder EB, et al. Regression From Prediabetes to Normal Glucose Regulation and Prevalence of Microvascular Disease in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS). *Diabetes Care*. 2019;42(9):1809-15.
47. Lara-Castro C, Newcomer BR, Rowell J, et al. Effects of short-term very low-calorie diet on intramyocellular lipid and insulin sensitivity in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2008;57(1):1-8.
48. Hernandez JD, Li T, Rau CM, LeSuer WE, et al.  $\omega$ -3PUFA supplementation ameliorates adipose tissue inflammation and insulin-stimulated glucose disposal in subjects with obesity: a potential role for apolipoprotein E. *Int J Obes*. 2021;45(6):1331-41.
49. Tsukumo DML, Carvalho-Filho MA, Carvalheira JBC, et al. Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(8):1986-98.
50. Mastrototaro L, Roden M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents. *Metabolism*. 2021;125:154892.
51. Sonya Haw J, Galaviz KI, Straus AN, et al. Long-term Sustainability of Diabetes Prevention Approaches: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2017;177(12):1808-17.
52. Beavers KM, Case LD, Blackwell CS, et al. Effects of weight regain following intentional weight loss on glucoregulatory function in overweight and obese adults with pre-diabetes. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(3):266-73.
53. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, et al. Pathophysiology and Pharmacological Treatment of Insulin Resistance. *Endocr Rev*. 2000;21(6):585-618.
54. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2165-71.
55. Li M, Chi X, Wang Y, et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Sig Transduct Target Ther*. 2022;7(1):216.
56. Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2006;49(3):434-41.
57. Muscogiuri G, Palomba S, Laganà AS, et al. Inositols in the Treatment of Insulin-Mediated Diseases. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:3058393.



# Papel de la resistencia a la insulina en la programación fetal

Dr. Carlos Lauro Tercero Valdez Zúñiga  
y Dr. José Luis Elizarrarás Cendejas

## PROGRAMACIÓN FETAL

La hipótesis de Pedersen, propuesta por primera vez en la década de 1950, postula que las condiciones intrauterinas durante el desarrollo fetal pueden tener un impacto duradero en la salud metabólica de la descendencia. Esta teoría sugiere que la exposición a factores ambientales, como la dieta materna y el estado metabólico, puede influir en la programación del metabolismo fetal, lo que a su vez aumenta el riesgo de desarrollar obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y otros trastornos metabólicos en la vida adulta<sup>1,2</sup>. Existe evidencia epidemiológica que respalda la asociación entre la obesidad materna y un mayor riesgo de obesidad y enfermedades metabólicas en la descendencia. Se han realizado estudios de cohorte y metaanálisis que demuestran una correlación significativa entre el índice de masa corporal (IMC) materno y el riesgo de obesidad infantil, así como de la incidencia de diabetes *mellitus* gestacional (DMG) y complicaciones metabólicas en el embarazo<sup>1</sup>.

Los estudios de Barker<sup>1,2</sup> en la década de 1980 postulan que las condiciones crónicas y degenerativas de la salud de los adultos, incluidas las enfermedades cardíacas y la diabetes tipo 2, pueden ser desencadenadas por circunstancias acontecidas décadas antes, en particular por la nutrición intrauterina<sup>1,2</sup>. A esto se le llamó «programación fetal», que se define como un proceso de adaptación en el cual la nutrición y otros factores ambientales alteran las vías de desarrollo durante el periodo de crecimiento perinatal, induciendo con ello cambios en el metabolismo posnatal y la susceptibilidad de los adultos a las enfermedades crónicas<sup>2,3</sup>.

Los posibles mecanismos biológicos que subyacen a la programación fetal incluyen la epigenética, la regulación génica, la función del tejido adiposo, la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y la función de la placenta<sup>1-3</sup>.

En 2023 Vargas, et al., en una revisión sistemática de 38 artículos, concluyeron que las anomalías que sobrevienen durante el embarazo modifican la programación fetal y dan pie a las enfermedades que aparecerán durante la infancia, la adolescencia y la adultez, como consecuencia de los cambios en el patrón de metilación de los genes<sup>4</sup>.

Algunas estrategias potenciales, como la educación nutricional durante el embarazo, el monitoreo prenatal de la composición corporal materna, la promoción de la lactancia materna y el apoyo a estilos de vida saludables en la infancia y la adolescencia, pueden mejorar los resultados perinatales y prevenir enfermedades en las futuras generaciones<sup>1-4</sup>.

## RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina (RI) se define como una falla sistémica a la respuesta fisiológica a los niveles de insulina, que lleva a un desequilibrio entre el almacenamiento, movilización y utilización de la glucosa y los ácidos grasos libres, principalmente en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo; esta disfunción provoca un aumento en la producción de insulina por parte del páncreas para compensar, lo cual eventualmente puede llevar a la fatiga del páncreas y al desarrollo de diabetes tipo 2<sup>5,6</sup>. Existe evidencia sobre cómo los marcadores epigenéticos específicos de tejidos participan ya sea activando o reprimiendo los programas de expresión génica para modular los rasgos asociados con la RI y el síndrome metabólico<sup>2,5</sup>.

## SOBREPESO Y OBESIDAD

La prevalencia global de obesidad materna es uno de los principales problemas de salud pública en México. Según los resultados de Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2022 en México, la prevalencia de sobrepeso y obesidad medida por el IMC en adultos mexicanos > 20 años es del 75.2%<sup>7</sup>. El 35% de los adultos en edad reproductiva de entre 20 y 39 años padecen de sobrepeso y el 41% de la población adulta en este grupo de edad padece obesidad<sup>7</sup>. Las consecuencias de la obesidad materna incluyen complicaciones obstétricas como la preeclampsia y el parto prematuro, así como riesgos a largo plazo para la descendencia, como el desarrollo de enfermedades crónicas en la edad adulta. Algunos de los mecanismos biológicos subyacentes son<sup>2,5,6,8,9</sup>:

- Estrés del retículo endoplásmico: el retículo endoplásmico es un organelo celular esencial para la síntesis y el plegamiento adecuado de proteínas. Sin embargo, en condiciones de obesidad, se produce una acumulación de lípidos en los tejidos no adiposos que desencadena una respuesta de estrés en el retículo endoplásmico. Esta respuesta incluye la activación de vías de señalización, como la vía del factor de transcripción X-box, que puede interferir en la función normal de la insulina y promover la resistencia a ésta en el feto en desarrollo. Algunos mecanismos moleculares involucrados son la acumulación de proteínas mal plegadas, la activación de las vías de señalización del estrés y la respuesta adaptativa del sistema de respuesta al estrés del retículo endoplásmico. Los efectos del estrés del retículo endoplásmico sobre la función placentaria y el desarrollo fetal generan interacciones con la programación metabólica a largo plazo<sup>2,6,8</sup>.
- Inflamación: la obesidad se asocia comúnmente con un estado inflamatorio crónico, caracterizado por un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias y la activación de vías de señalización inflamatoria. Durante el embarazo, este estado inflamatorio puede transmitirse al feto a través de la placenta, lo que lleva a respuestas inflamatorias en el feto y contribuye así al desarrollo de la RI. Algunos de los mecanismos inflamatorios implicados en la obesidad materna van desde la activación de células inmunes residentes en tejidos adiposos hasta la liberación de mediadores proinflamatorios como las citocinas y las quimiocinas. Estos mecanismos afectan a las cascadas de señalización intracelular activadas por la inflamación, como la vía NF-κB y la vía JNK, con un potencial impacto en el desarrollo fetal y la programación metabólica<sup>2,6,8,9</sup>.

Existen estudios detallados sobre la metilación del ADN, la acetilación de histonas y otras modificaciones epigenéticas que pueden afectar a la respuesta metabólica a

la insulina y contribuir a la progresión de la obesidad<sup>2,5,10</sup>. Algunos factores ambientales, como la dieta, el ejercicio, el estrés y la exposición a toxinas, pueden modular la regulación epigenética y afectar a la función mitocondrial, lo que a su vez puede influir en la sensibilidad a la insulina y el riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas<sup>2,5,6,8-10</sup>.

## RESISTENCIA A LA INSULINA, OBESIDAD Y DIABETES GESTACIONAL

La RI y la obesidad son los principales factores de riesgo para el desarrollo de DMG, junto a otros factores como la historia familiar, el IMC, factores dietéticos, la actividad física y la etnia. La DMG es una complicación de la gestación que puede tener consecuencias a corto y largo plazo tanto para la madre como para los hijos, lo que subraya la importancia de la detección temprana, la prevención y el manejo adecuado de la DMG para promover la salud materna e infantil a largo plazo<sup>1,2,6,10</sup>.

El tejido adiposo puede secretar varios mediadores circulantes bioactivos denominados adipocinas, como adiponectina, leptina, quemerina, resistina, visfatina y vaspina<sup>6</sup>, además de citocinas y quimiocinas, TNF- $\alpha$  y las interleucinas (IL) 6 y 1 $\beta$ <sup>6</sup>. La Desregulación de estas adipocinas se ha implicado en la aparición de obesidad, RI, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y síndromes metabólicos<sup>6</sup>.

La adiponectina, una proteína secretada principalmente por el tejido adiposo, desempeña un papel clave en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos, así como en la sensibilidad a la insulina<sup>6</sup>. Su expresión y función están reguladas, en parte, por la metilación del gen que codifica la adiponectina<sup>1,2</sup>. La adiponectina ha emergido como una molécula crucial en la regulación metabólica, la sensibilidad a la insulina y la respuesta inflamatoria. Durante el embarazo, su importancia se magnifica, ya que la placenta se convierte en una fuente importante de adiponectina, influyendo en la salud tanto de la madre como del feto<sup>6,11</sup>. Existe una asociación significativa entre los niveles de metilación del gen de la adiponectina placentaria y la concentración de glucosa en la sangre materna<sup>6,11</sup>. Específicamente, se ha observado que niveles más altos de metilación están asociados con concentraciones más altas de glucosa en la sangre. Este hallazgo sugiere un posible mecanismo epigenético mediante el cual la metilación del gen de la adiponectina placentaria puede influir en la regulación del metabolismo materno durante el embarazo<sup>1,2</sup>. Ciertas citocinas, incluyendo el TNF- $\alpha$  y la IL-6, han demostrado tener efectos inhibidores sobre la expresión de adiponectina y sus receptores, lo que sugiere un posible papel en la disfunción metabólica durante el embarazo. En contraste, la leptina ha mostrado una regulación más matizada, aumentando la expresión de adiponectina, pero disminuyendo la de sus receptores<sup>6,11</sup>.

## GENES RELACIONADOS CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Varios genes están implicados en la regulación de la secreción de insulina y la RI, contribuyendo así al desarrollo de DMG<sup>2,12</sup>. Algunos de estos genes incluyen:

- Genes relacionados con la secreción de insulina, como *INS*, gen que codifica la insulina, una hormona producida por el páncreas que regula el metabolismo de la glucosa en el cuerpo. Las variantes genéticas en el gen *INS* pueden afectar a la cantidad y la función de la insulina producida, lo que puede influir en el riesgo de desarrollar DMG<sup>2,6,11,12</sup>.

- Genes relacionados con la resistencia a la insulina:
  - Sustrato del receptor de insulina 1 (*IRS1*): este gen codifica el receptor de insulina, que es responsable de la transmisión de señales de insulina en las células. Las variantes genéticas en el gen *IRS1* pueden afectar a la sensibilidad a la insulina de las células, contribuyendo así a la RI y al desarrollo de DMG<sup>2,6,11,12</sup>.
  - Receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (*PPARG*): este gen codifica un receptor nuclear implicado en la regulación de la expresión de genes relacionados con el metabolismo de los lípidos y la sensibilidad a la insulina. Las variantes genéticas en el gen *PPARG* pueden influir en la sensibilidad a la insulina y el riesgo de desarrollar DMG<sup>2,6,11,12</sup>.
  - Algunos otros genes<sup>2,6,11,12</sup>:
  - Glucocinasa (*GCK*): juega un papel en la regulación de la glucosa, relacionado con la diabetes y la RI.
  - *Fat Mass and Obesity - Associated (FTO)*: se asocia con la obesidad y la RI.
  - Factor de transcripción 1 del hepatocito (*HNF1A*): tiene un papel en la regulación de la insulina y se relaciona con la diabetes tipo 2.
  - Factor de transcripción 4 del hepatocito (*HNF4A*): desarrolla un papel en la regulación de la insulina y se relaciona con la diabetes tipo 2.

Su comprensión es crucial para identificar posibles biomarcadores genéticos y desarrollar enfoques terapéuticos personalizados para la prevención y tratamiento de la enfermedad<sup>6,12</sup>.

## MECANISMOS EPIGENÉTICOS

Los procesos epigenéticos como la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la regulación por micro-ARN pueden modular la expresión génica en diferentes tipos celulares, tejidos y órganos relevantes para la homeostasis metabólica y la respuesta inflamatoria<sup>2,5,6,12,13</sup>.

Particularmente la metilación del ADN podría servir como un mecanismo subyacente que modula la expresión génica asociada con la RI. La metilación del ADN es un proceso epigenético mediante el cual se añaden grupos metilo a las bases del ADN, influyendo en la accesibilidad de los sitios de unión de los factores de transcripción y, por ende, en la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN<sup>2,6,10,11</sup>.

Las modificaciones de las histonas como la acetilación, la metilación, la ubiquitinación y la sumoilación pueden interactuar para modular la estructura de la cromatina y regular la expresión génica en respuesta a señales internas y externas<sup>2,5,12,13</sup>.

La regulación por micro-ARN es clave para la expresión postranscripcional. Estos micro-ARN pueden ser inducidos o suprimidos en condiciones de RI, y su perfil de expresión puede servir como un biomarcador útil para la detección temprana y el seguimiento de la progresión de la enfermedad<sup>13</sup>. En la figura 1 se observa cómo las influencias ambientales pueden conducir a modificaciones epigenéticas en el genoma y generar una alteración en la expresión génica en el fenotipo de los individuos.

Las modificaciones epigenéticas, como la hipermetilación del promotor de *PPAR-GC1A*, se observan de manera consistente en el tejido blanco que modula la RI; el estado de metilación del ADN local del tejido está significativamente asociado con la represión de la transcripción génica<sup>2,5,8</sup>. El estado de metilación del promotor de *PPAR-GC1A* tiene un impacto en la regulación del número de copias de ADN mitocondrial, lo que influye directamente en la modulación de la RI<sup>5</sup>. La exploración de marcadores de

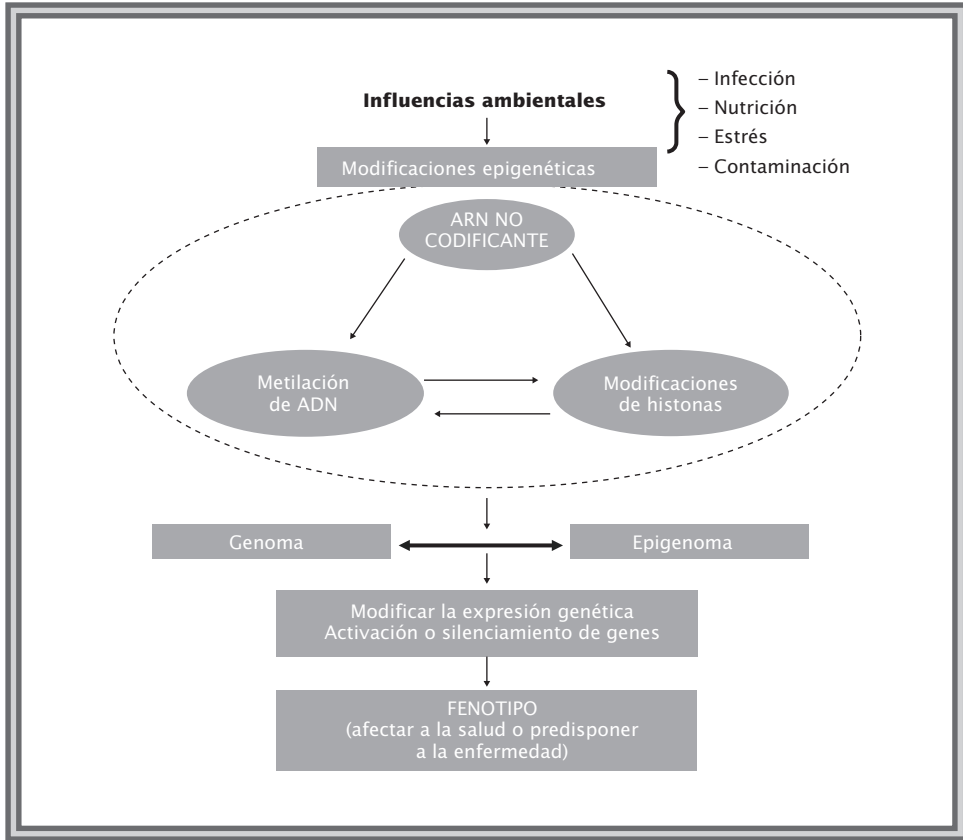


Figura 1. Influencia de las modificaciones epigenéticas en el genoma y el epigenoma y, finalmente, en el fenotipo (adaptado de Klimczak, et al.<sup>13</sup>).

metilación del ADN puede ofrecer información potencialmente atractiva sobre cómo la epigenética contribuye a la susceptibilidad a la RI<sup>2,5,10</sup>. Los marcadores epigenéticos modulan la programación metabólica fetal y modifican en gran medida el rendimiento metabólico en la vida adulta después de la exposición a insultos metabólicos<sup>5,11</sup>. Las modificaciones epigenéticas pueden actuar como objetivos terapéuticos en el síndrome metabólico y la RI<sup>2,5,11</sup>. En la figura 2 se resumen los mecanismos de metilación del ADN de genes blanco en el desarrollo de fenotipos relacionados con la RI, la obesidad y el síndrome metabólico.

En un estudio, Arner, et al. llevaron a cabo una investigación en mujeres obesas, seleccionadas específicamente por su alto riesgo de desarrollar RI y diabetes tipo 2<sup>10</sup>. Dentro de este grupo, se identificaron mujeres con RI, que se compararon con aquellas sin esta condición, y se observó una hipermetilación generalizada en las mujeres con RI en comparación con las que no tenían RI. Este hallazgo sugiere una alteración epigenética global que podría estar asociada con la fisiopatología de la RI<sup>5,10</sup>.

Además de la hipermetilación global, se identificaron cambios específicos en la metilación de genes relacionados con la vía de señalización de la insulina, el metabolismo de los lípidos y la homeostasis glucémica<sup>5,6,10</sup>.

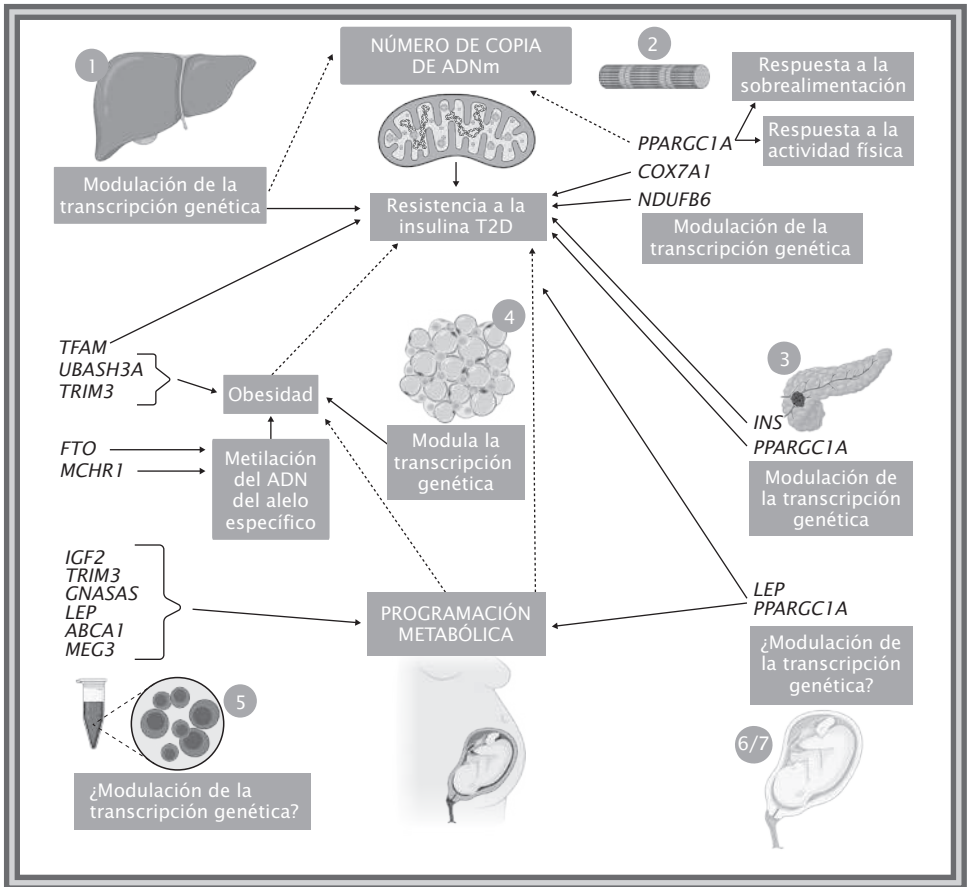


Figura 2. Papel del estado de metilación del ADN de genes blanco en el desarrollo de fenotipos relacionados con la RI y el síndrome metabólico (*adaptado de Sookoian, et al.*<sup>5</sup>).

## NUTRIGENÓMICA

La composición genética individual puede influir en la respuesta del cuerpo a la dieta y en cómo ciertos nutrientes pueden afectar a la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos<sup>12</sup>. La dieta materna durante el embarazo puede modular la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y la expresión de genes relacionados con el metabolismo de la glucosa y la homeostasis energética en la placenta y en el feto en desarrollo<sup>12</sup>. Los aspectos nutrigenéticos de la RI y la DMG incluyen:

- Respuesta individual a la dieta: la composición genética individual puede influir en la respuesta del cuerpo a la dieta, lo que puede afectar al riesgo de desarrollar DMG. Esto implica que ciertos genes pueden predisponer a una persona a tener una respuesta metabólica diferente a ciertos nutrientes, lo que podría aumentar o disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad<sup>12</sup>.
- Modulación de la expresión génica: ciertos nutrientes pueden afectar a la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas. Estos cambios epigenéticos pueden influir en la

regulación de genes relacionados con el metabolismo la glucosa y la homeostasis energética, lo que podría contribuir al desarrollo de DMG<sup>12</sup>.

- Interacción gen-dieta: la interacción entre la genética y la dieta puede influir en el riesgo de desarrollar DMG. Esto implica que las personas con ciertas variantes genéticas pueden tener una mayor susceptibilidad a los efectos negativos de una dieta poco saludable, mientras que otras pueden tener una mayor capacidad para mitigar estos efectos a través de una dieta saludable y equilibrada<sup>12</sup>.

## INTERVENCIONES Y ESTRATEGIAS PREVENTIVAS

### Nutrición y estilo de vida

Algunas intervenciones nutricionales específicas son la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados y la restricción calórica controlada, así como programas de ejercicio físico supervisado y apoyo psicológico para promover cambios de estilo de vida saludables en mujeres embarazadas con obesidad<sup>8,14</sup>.

### Farmacoterapia

Existen posibles enfoques farmacológicos para modular el estrés del retículo endoplásmico y la inflamación durante el embarazo, incluyendo el uso de agentes farmacológicos como los inhibidores de la vía JNK y los moduladores de la UPR<sup>6,7</sup>.

En relación con la metformina, cuando se ha utilizado en mujeres gestantes con DMG se ha validado su eficacia y seguridad materna, logrando un control glucémico comparable al de la insulina<sup>15</sup>. Además, la metformina reduce el aumento de peso materno, la hipoglucemia materna, los trastornos hipertensivos, la hipoglucemia neonatal y los neonatos grandes para la edad gestacional<sup>15</sup>. Durante el periodo neonatal temprano, la administración de metformina no aumenta el riesgo de anomalías congénitas u otros efectos adversos importantes, incluida una puntuación APGAR más baja a los 5 min, ingresos en la unidad de cuidados intensivos neonatales y el síndrome de dificultad respiratoria<sup>15,16</sup>. La metformina se ha asociado con un aumento de partos prematuros, menor peso al nacer y neonatos pequeños para la edad gestacional, aunque este efecto es controvertido y depende de la indicación para la que se administró<sup>16</sup>. La evidencia actual indica una posible alteración de la programación fetal y predisposición a la obesidad infantil y al síndrome metabólico durante la edad adulta después del uso de metformina durante el embarazo<sup>15-19</sup>; sin embargo, dado que las preguntas críticas aún requieren un veredicto final, se deben realizar investigaciones continuas sobre los efectos a largo plazo del uso de metformina en el embarazo<sup>16</sup>.

## INOSITOLES Y PROGRAMACIÓN FETAL

A la fecha, hay pocos estudios prospectivos en humanos con intención a tratar que cuantifiquen el efecto benéfico en los hijos de las madres tratadas con inositoles. Uno de ellos es el estudio RCT NiPPer<sup>20</sup>, que evalúa a los hijos de madres tratadas con 4 g de mioinositol en polvo, 400 µg de ácido fólico, 10 µg de vitamina D, 1.8 mg de riboflavina, 2.6 mg de vitamina B<sub>6</sub>, 5.2 µg de vitamina B<sub>12</sub>, 10 mg de zinc y probióticos *Lactobacillus rhamnosus* NC4007 y *Bifidobacterium animalis species lactis* NCC2818 preconcepcionales, con una n = 1,729; luego del embarazo y de cumplir con el esquema se analizó a 576 infantes, los cuales tuvieron un 45% menor riesgo de obesidad a los dos años (> 1.34 DS del nacimiento a los dos años de edad, 19 [7.7%], 43 [17.1%] aRR: 0.55 [0.34-0.88];



$p = 0.014$ ) y una ganancia de peso menos pronunciada<sup>20</sup>. En una revisión sistemática reciente de la librería Cochrane se concluyó que la suplementación con mioinositol puede prevenir la DMG en un 47% y trastornos hipertensivos del embarazo en un 66%<sup>21</sup>; lo que podría modular la programación fetal a largo plazo.

Existe evidencia de que los hijos de mujeres con DMG y obesidad tienen mayor riesgo de obesidad infantil, obesidad y enfermedades metabólicas en su vida adulta demostrados en la cohorte HAPO<sup>22</sup>; por lo tanto, la prevención de la DMG y el control de peso preconcepcional resultarán en una descendencia con menores riesgos, pero está por demostrarse plenamente en ensayos clínicos.

## CONCLUSIONES

La RI y la DMG tienen un claro impacto en la programación fetal con mayor riesgo de diabetes, obesidad e hipertensión en los individuos expuestos.

Los mecanismos de las alteraciones metabólicas son multifactoriales, con especial causalidad en la vía NF- $\kappa$ B y la vía JNK.

La intervención de cambio en el estilo de vida sola no ha demostrado en estudios clínicos reducir el riesgo de obesidad infantil pero sí algunas mejoras en los marcadores metabólicos, por lo que debe considerarse un tratamiento complementario.

El uso de mioinositol 4 g/día más oligoelementos, vitaminas y probióticos en pocos estudios con intención a tratar ha demostrado una reducción en el riesgo de obesidad infantil, pero aún no está definido su impacto en la adolescencia y vida adulta y para la madre.

## BIBLIOGRAFÍA

- Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):479-87.
- Meza-León A, Montoya-Estrada A, Reyes-Muñoz E, Romo-Yáñez J. Diabetes Mellitus and Pregnancy: An Insight into the Effects on the Epigenome. *Biomedicines.* 2024;12(2):351.
- Barrera-Reyes R, Fernández Carrocera LA. Programación metabólica fetal. *Perinatol Reprod Hum.* 2015;29(3):99-105.
- Vargas-Aguilar VM, Beltrán-Beltrán KM, Arroyo-Álvarez K. Fisiopatología de la programación fetal y su repercusión en la salud futura. *Ginecol Obstet Mex.* 2023;91(8):588-99.
- Sookoian S, Gianotti TF, Burgueño AL, Pirola CJ. Insulin resistance and epigenetic regulation: insights from human studies and prospects for future research. *Biomol Concepts.* 2011;2(6):445-57.
- Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):216.
- Campos-Nonato I, Galván-Valencia Ó, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Pública Mex.* 2023;65:s238-s247.
- Westemeier F, Sáez PJ, Villalobos-Labra R, Sobrevia L, Fariás-Jofré M. Programming of fetal insulin resistance in pregnancies with maternal obesity by ER stress and inflammation. *Biomed Res Int.* 2014;2014:917672.
- Scheidt TB, Brightwell AL, Eason SH, Thompson JA. Maternal obesity and programming of metabolic syndrome in the offspring: searching for mechanisms in the adipocyte progenitor pool. *BMC Med.* 2023;21(1):50.
- Arner P, Sahlqvist AS, Sinha I, Xu H, Yao X, Waterworth D, et al. The epigenetic signature of systemic insulin resistance in obese women. *Diabetologia.* 2016;59(11):2393-405.
- Stupecka-Ziemilska M, Wychowański P, Puzianowska-Kuznicka M. Gestational Diabetes Mellitus Affects Offspring's Epigenome. Is There a Way to Reduce the Negative Consequences? *Nutrients.* 2020;12(9):2792.
- Franzago M, Fraticelli F, Stupia L, Vitacolonna E. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics.* 2019;14(3):215-35.
- Klimczak S, Sliwińska A. Epigenetic regulation of inflammation in insulin resistance. *Semin Cell Dev Biol.* 2024;154(Pt C):185-92.
- Lim S, Harrison C, Callander E, Walker R, Teede H, Moran L. Addressing Obesity in Preconception, Pregnancy, and Postpartum: A Review of the Literature. *Curr Obes Rep.* 2022;11(4):405-14.
- He K, Guo Q, Ge J, Li J, Li C, Jing Z. The efficacy and safety of metformin alone or as an add-on therapy to insulin in pregnancy with GDM or T2DM: A systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(2):168-77.
- Paschou SA, Shalit A, Gerontiti E, Athanasiadou KI, Kalampokas T, Psaltopoulou T, et al. Efficacy and safety of metformin during pregnancy: an update. *Endocrine.* 2024;83(2):259-69.



17. Hanem LGE, Salvesen O, Juliusson PB, Carlsen SM, Nossum MCF, Vaage MO, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors at 5–10 year follow-up: The PedMet study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(3):166-74.
18. van Weelden W, Wekker V, de Wit L, Limpens J, Ijäs H, van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Long-Term Effects of Oral Antidiabetic Drugs During Pregnancy on Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis of Follow-up Studies of RCTs. *Diabetes Ther*. 2018;9(5):1811-29.
19. Hanem LGE, Stridsklev S, Júliusson PB, Salvesen Ø, Roelants M, Carlsen SM, et al. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1612-21.
20. Lyons-Reid J, Derraik JGB, Kenealy T, Albert BB, Ramos Nieves JM, Monnard CR, et al. Impact of preconception and antenatal supplementation with myo-inositol, probiotics, and micronutrients on offspring BMI and weight gain over the first 2 years. *BMC Med*. 2024;22(1):39.
21. Motuhifonua SK, Lin L, Alsweller J, Crawford TJ, Crowther CA. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2(2):CD011507.
22. Lowe WL Jr, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzenski M, Talbot O, et al. Association of Gestational Diabetes with Maternal Disorders of Glucose Metabolism and Childhood Adiposity. *JAMA*. 2018;320(10):1005-16.

# Impacto de la resistencia a la insulina en los escolares y adolescentes

Dra. Claudia Montserrat Flores Robles

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina (RI) es un reconocido factor de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular. Esta condición a menudo se presenta desde temprana edad, y en las últimas décadas, con la creciente epidemia mundial de obesidad, su incidencia ha aumentado significativamente en niños y adolescentes<sup>1,2</sup>. Aunque la RI se relaciona fuertemente con la obesidad, también los niños con peso normal pueden verse afectados, lo que sugiere que el aumento de la adiposidad no es su único determinante<sup>3</sup>.

21

## DEFINICIÓN DE RESISTENCIA A LA INSULINA

La ingestión de carbohidratos conlleva un aumento en la secreción de insulina por parte de las células  $\beta$  pancreáticas. Esta hormona se encarga de eliminar la glucosa del torrente sanguíneo y facilitar su absorción por los tejidos periféricos, especialmente el hígado y el músculo. En individuos sanos, este proceso permite mantener niveles estrechos de glucosa sérica, generalmente entre 60 y 140 mg/dl, a pesar de variaciones notables en la ingesta. La RI se caracteriza por la falta de respuesta de los tejidos periféricos a los efectos de esta hormona. Las personas con RI necesitan mayores concentraciones de insulina para lograr la homeostasis de la glucosa. La hiperinsulinemia crónica se asocia con un aumento del apetito, un incremento del peso corporal y otros efectos metabólicos adversos<sup>4</sup>.

## DIMENSIÓN DEL PROBLEMA

De acuerdo con una revisión sistemática que analizó estudios en 18 poblaciones diferentes, la prevalencia de RI en la infancia varía entre el 3.1 y el 44%; estas diferencias se explican por diferencias en las definiciones de RI utilizadas, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población estudiada, así como la etnia y el grupo de edad reportados. La prevalencia fue mayor en niñas que en niños, así como en poblaciones con sobrepeso y obesidad<sup>2,3</sup>. De acuerdo con un estudio transversal realizado en niños mexicanos de entre 9 y 13 años, la prevalencia de RI, definida con un índice en el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR) mayor a 3.4, fue del 25.8%<sup>5</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

### Obesidad

La prevalencia de RI es mayor en niños con sobrepeso y obesidad que en niños con peso normal. Según la Organización Mundial de la Salud, el número de niños y adolescentes obesos se ha multiplicado por 10 en las últimas cuatro décadas<sup>4</sup>. La obesidad se caracteriza por una acumulación excesiva de tejido adiposo en el cuerpo, que en ocasiones puede generar un incremento de grasa abdominal visceral y niveles plasmáticos más altos de ácidos grasos libres. Estos cambios se han asociado con niveles más bajos de adiponectina y mayores de algunos marcadores inflamatorios como la interleucina 6 y el inhibidor del activador del plasminógeno-1, que contribuyen a la aparición de la RI<sup>3,4</sup>.

### Etnia

En varios estudios se ha comparado la RI en diferentes grupos étnicos y se ha encontrado que el origen étnico es un factor de riesgo importante para la RI en los niños. Se ha demostrado que los niños hispanos, afroamericanos, asiáticos e indios pima son más resistentes a la insulina que los niños blancos<sup>4</sup>.

### Heredabilidad y factores genéticos

Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado varios *loci* asociados con la RI, entre ellos polimorfismos en los siguientes genes: *KLF14* (factor 14 similar a Kruppel), *IRS1* (sustrato 1 del receptor de insulina), *GCKR* (regulador de glucocinasa), *TMEM163* (proteína transmembrana 163) y *MC4R* (receptor de melanocortina 4), entre otros<sup>3</sup>.

Existen además trastornos genéticos como las lipodistrofias hereditarias en los que existe una pérdida selectiva de tejido adiposo y una predisposición a la RI. En estas enfermedades se han descrito mutaciones en genes involucrados con la síntesis de triglicéridos o en la diferenciación de los adipocitos o en vías relacionadas con la acción de la insulina a nivel de su receptor. Una hiperinsulinemia severa, acantosis *nigricans* e hirsutismo severo desde etapas muy tempranas de la vida hacen sospechar de estas entidades clínicas<sup>3</sup>.

### Factores intrauterinos

La exposición a un ambiente proinflamatorio dentro del útero puede aumentar el riesgo de desarrollar DM2 en el futuro al influir en el epigenoma fetal en esta etapa temprana. Se ha observado un mayor riesgo de RI en hijos de madres con DM gestacional, preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Además, los hijos de madres con diabetes durante el embarazo tienen mayor riesgo de presentar sobrepeso, obesidad y DM2 en el futuro<sup>1</sup>.

### Ganancia posnatal de peso

Se ha observado que el aumento de peso posnatal se asocia con una mayor adiposidad en niños y adultos jóvenes y con RI desde etapas tempranas de la vida (infancia y adolescencia). Un rápido incremento de peso en los primeros dos años de edad se ha asociado con un mayor índice HOMA-IR y de la presión arterial sistólica y diastólica, que se manifestaba desde los tres años de edad<sup>4</sup>.

## RESISTENCIA FISIOLÓGICA A LA INSULINA DURANTE LA PUBERTAD

La RI puede desarrollarse durante algunas condiciones fisiológicas, como el embarazo o la pubertad, así como durante infecciones intercurrentes; sin embargo, en éstos la RI es transitoria<sup>4</sup>. La pubertad es una época de considerables cambios metabólicos y hormonales. Durante la pubertad se observa una reducción transitoria de la sensibilidad a la insulina, la cual disminuye entre un 25 y un 50%, alcanza su pico máximo durante el estirón puberal (Tanner 3 en las mujeres y Tanner 4 en los varones) y se recupera cuando finaliza el desarrollo puberal.

Esta RI se ha atribuido a cambios fisiológicos y hormonales propios de esta etapa que incluyen un incremento en los niveles de la hormona de crecimiento, de la leptina, del factor de crecimiento similar a la insulina 1 y de las hormonas sexuales, así como cambios en la composición corporal<sup>6</sup>. Se ha observado que los adolescentes con obesidad o sobrepeso al inicio de la pubertad no recuperan la sensibilidad a la insulina al término de ésta y puede resultar en un mayor riesgo cardiometabólico en el futuro<sup>7</sup>.

## DEFINICIÓN DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA INFANCIA Y/O ADOLESCENCIA

No existe un consenso sobre la definición de RI en niños y adolescentes; las concentraciones de insulina son dependientes de la edad, el género y la etnia del individuo; además, no existe ninguna técnica estandarizada para la medición de la insulina plasmática, lo que dificulta la comparación de resultados entre diferentes laboratorios<sup>4</sup>.

Estudios pediátricos poblacionales utilizan diversos métodos para determinar la RI, entre ellos el índice HOMA-IR, la insulina plasmática en ayunas (FPI), el índice cuantitativo de verificación de la sensibilidad a la insulina (QUICKI), el índice de glucosa/insulina en ayunas, el modelo de homeostático para evaluar la resistencia a la insulina 2 (HOMA2-IR) y el índice McAuley<sup>4</sup>.

Tradicionalmente, la pinza (*clamp*) hiperinsulinémica euglucémica se considera el estándar de oro para medir la sensibilidad a la insulina. Esta técnica se basa en la infusión por vía venosa de una cantidad fija de insulina (previamente estipulada) y una cantidad variable de glucosa con el fin de mantener la euglucemia del sujeto. Es un método invasivo, laborioso y costoso, por lo que no es factible utilizarlo de forma rutinaria en la práctica clínica y su uso se restringe a la investigación clínica<sup>4</sup>.

Con la finalidad de contar con un método más simple para el diagnóstico, se han desarrollado varias herramientas sustitutas que han mostrado una modesta correlación con el estándar de oro. Las más utilizadas en niños son la FPI, el HOMA-IR y el QUICKI, con una alta correlación entre ellas<sup>4,8</sup>. Sin embargo, no existe un consenso sobre los rangos de referencia recomendados en niños o los puntos de corte ajustados por edad o género para definir la RI en la población pediátrica<sup>2</sup> (Tabla 1).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Las principales manifestaciones de la RI en niños es la aparición de acantosis *nigricans* en el cuello, las axilas y los pliegues cutáneos, hirsutismo ocasionado por hiperandrogenismo ovárico y/o adrenal, lipodistrofia, crecimiento lineal acelerado, autoinmunidad y calambres musculares<sup>3</sup>.

**Tabla 1. Métodos diagnósticos de resistencia a insulina (RI) en niños y adolescentes**

Método	Fórmula o cálculo	Puntos de corte utilizados (rango)
HOMA-IR	$\text{Glucosa (mg/dl)} \times \text{insulina en ayunas } (\mu\text{UI/ml}) / 405$	2.1-4
Insulina en ayunas	$\mu\text{UI/ml}$	9.85-23.7 $\mu\text{U/ml}$
QUICKI	$1 / [\log (\text{insulina en ayuno } (\mu\text{U/L}) + \log \text{glucosa (mg/dl)})]$	0.33-0.35

Adaptado de Van der Aa, et al.<sup>2</sup>.

En niñas con antecedente de RCIU, seguida de una ganancia de peso posnatal acelerada, se ha reportado un incremento de la grasa visceral y concentraciones mayores de insulina en la etapa escolar, que puede conducir a un mayor riesgo de adrenarca prematura, manifestada como actividad apocrina y pubarca antes de los ocho años de edad, un desarrollo puberal acelerado, una menarquia más temprana y una mayor incidencia de síndrome de ovario poliquístico (SOP) en la adolescencia<sup>9</sup>.

## RELACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA CON OTRAS COMORBILIDADES

24

La RI en niños y adolescentes se ha asociado con otras comorbilidades como el síndrome metabólico y con un mayor riesgo cardiovascular en el futuro. Recientemente, algunos estudios han demostrado directamente la asociación entre la RI y las anomalías ateroscleróticas en los niños y adultos, incluyendo la disfunción endotelial, el espesor de la íntima media carotídea y el diámetro anteroposterior de la aorta abdominal<sup>3,4</sup>.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), la enfermedad hepática pediátrica más común, se ha asociado con la RI en niños. La EHGNA es la infiltración de grasa del hígado en ausencia de otras causas de daño hepático. La RI juega un papel crucial en la patogénesis de EHGNA al facilitar la lipogénesis en los hepatocitos, alterar la inhibición de la lipólisis y estimular la secreción de adipocinas y otras citocinas. Esto produce la acumulación de triglicéridos hepáticos, que conduce a una esteatosis en el hígado y genera «lipotoxicidad» y activación de las vías de señalización intracelular, que finalmente pueden desencadenar daño hepatocelular<sup>4</sup>.

La RI se ha asociado también con el riesgo de desarrollar SOP en mujeres adolescentes. El incremento en los niveles de insulina ocasiona una disminución de la globulina fijadora de esteroides sexuales y un aumento de las concentraciones de andrógenos libres, así como la estimulación de la esteroidogénesis adrenal y ovárica con el subsecuente incremento de la producción de andrógenos. Este incremento puede precipitar la aparición de las manifestaciones clínicas del SOP, como hirsutismo persistente y progresivo, acné severo o comedoniano, amenorrea o irregularidades menstruales<sup>9</sup>.

La RI juega un papel importante en la patogénesis de la DM2. Se ha observado que la RI en el tejido adiposo aumenta progresivamente a lo largo del espectro de tolerancia oral a la glucosa desde la tolerancia normal, la intolerancia a los carbohidratos y la DM2.

Desafortunadamente, se ha observado una destrucción apreciable de las células  $\beta$  antes de que se alteren los niveles de glucosa en ayunas, por lo que el reconocimiento temprano de los jóvenes con RI es muy importante en la prevención de la DM2<sup>4</sup>.

## **TRATAMIENTO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

### **Alimentación saludable y cambios en el estilo de vida**

La modificación del estilo de vida y la conducta es la piedra angular en la prevención y el tratamiento de la RI. La intervención dietética mejora la sensibilidad a la insulina en niños y adolescentes mediante la reducción de peso y otros mecanismos desconocidos<sup>1</sup>.

La ingesta alta de grasas saturadas y alimentos con un índice glucémico alto se asocia con mayor RI en niños prepúberes y adolescentes. El consumo elevado de fibra (frutas, vegetales y cereales integrales) y el incremento de grasas insaturadas (aceite de oliva y otros aceites vegetales) mejoran la sensibilidad a la insulina mediante un lento vaciamiento gástrico, un aumento de la saciedad y un efecto regulador sobre los marcadores inflamatorios y las hormonas intestinales. Además, una dieta basada en un alto consumo de cereales integrales y fibras parece promover la pérdida de peso y reducir la RI<sup>3,4</sup>. La dieta mediterránea, que incorpora verduras y aceite de oliva, evitando la ingesta de alimentos muy procesados y bebidas azucaradas, ayuda a reducir el peso corporal y mejorar la sensibilidad a la insulina<sup>1</sup>.

### **Actividad física estructurada**

El ejercicio mejora la sensibilidad a la insulina y en algunos casos contribuye a la pérdida de peso y grasa visceral. En múltiples estudios se han demostrado los efectos beneficiosos de los ejercicios aeróbicos y los combinados de ejercicios aeróbicos y de resistencia en niños con sobrepeso, independientemente de los cambios en el peso corporal y el porcentaje de grasa corporal<sup>4</sup>. No hay suficientes estudios para comparar los diferentes grados de intensidad del ejercicio o el tipo de ejercicio óptimo que produce efectos máximos sobre la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, una combinación de esquemas de entrenamiento con ejercicios aeróbicos y de resistencia mejora la sensibilidad a la insulina. Se sugieren 40-60 min durante al menos cinco días de la semana<sup>1</sup>.

Los programas estructurados enfocados en cambios en el estilo de vida (alimentación, ejercicio, hábitos de sueño, terapia conductual, etc.) suelen ser más efectivos que las estrategias individuales y, por tanto, más útiles para la salud pública<sup>4</sup>.

### **Tratamiento farmacológico**

En casos seleccionados, principalmente en niños obesos, puede ser necesaria una intervención farmacológica. La edad, el peso y las comorbilidades de los pacientes deben considerarse al decidir quiénes son candidatos a la terapia farmacológica. Es necesaria una estrecha vigilancia de los efectos adversos una vez que se introducen estos medicamentos<sup>3</sup>.

### **Metformina**

La metformina es un sensibilizador de la insulina, derivado de la biguanida, que actúa a través de diversos mecanismos: inhibición de la gluconeogénesis hepática, aumento de la fosforilación e incremento de la actividad tirosina-cinasa del receptor de insulina y

potenciando la translocación de los transportadores de glucosa transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1) y transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) a la membrana celular de varios tejidos<sup>1</sup>. En adultos obesos, no diabéticos, disminuye el apetito y reduce la ingesta de alimentos, determinando la pérdida de peso y reduciendo las concentraciones plasmáticas de glucosa, colesterol e insulina en ayunas. Además, estudios en niños y adolescentes han demostrado que la metformina mejora el índice de masa corporal (IMC), la composición de la grasa corporal, la glucosa en ayunas, la insulina, la hemoglobina glucosilada, el índice de HOMA-IR, la presión arterial y el perfil de lípidos<sup>3,4</sup>.

La metformina está aprobada por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de la DM2 en niños de 10 años o más y es el único tratamiento evaluado en niños con prediabetes. Aunque se ha observado que mejora la sensibilidad a la insulina en adolescentes con DM2 y SOP, la metformina aún no está indicada como tratamiento para la RI aislada<sup>3,4</sup>. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, que incluyó 140 niños con obesidad de entre 7 y 14 años, el uso de 500 mg cada 12 h de metformina por seis meses se asoció a una disminución en el IMC, un incremento en los niveles de adiponectina y una reducción de algunos marcadores inflamatorios; sin embargo, no se observaron diferencias en las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas, ni en los índices HOMA-IR o QUICKI<sup>10</sup>.

Las guías europeas sobre obesidad pediátrica de 2017 recomiendan su uso sólo en pacientes seleccionados, principalmente cuando existen comorbilidades, como obesidad, ovarios poliquísticos e intolerancia a la glucosa, ya que aún deben analizarse sus beneficios a largo plazo en niños con RI aislada<sup>1</sup>.

Las dosis utilizadas van de 500 a 1,000 mg al día en niños y de 500 a 2,000 mg al día en adolescentes<sup>10</sup>. Las reacciones adversas más frecuentes son las gastrointestinales e incluyen dolor abdominal, náuseas, sabor metálico, distensión abdominal y diarrea. Dichos efectos pueden prevenirse o reducirse iniciando su administración con dosis bajas (500 mg) y aumentando la dosis de forma gradual o mediante el uso de formulaciones de liberación prolongada. Otros efectos secundarios poco frecuentes son la acidosis láctica, especialmente en caso de sobredosis, y la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, en los casos de uso prolongado<sup>3</sup>.

### **Análogos del péptido 1 similar al glucagón**

El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) intestinal es una incretina, un grupo de hormonas peptídicas metabólicas derivadas del intestino que se secretan rápidamente en reacción a una comida y promueven la reducción de los niveles de glucosa en la sangre, al aumentar la secreción de insulina de las células  $\beta$  pancreáticas e inhibir la liberación de glucagón de las células  $\alpha$ . Además, se ha reportado que aumentan el crecimiento/replicación de las células B, retardan el vaciamiento gástrico y disminuyen la ingesta de alimentos<sup>1</sup>.

Los análogos de GLP-1 han mostrado reducir la liberación de citocinas inflamatorias e inhibir la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, el hígado y la pared de los vasos sanguíneos, por lo que tienen acciones antiinflamatorias. Dado que la inflamación crónica está implicada en la patogénesis de la RI, se ha sugerido que los análogos de GLP-1, como la liraglutida, podrían mejorar la sensibilidad a la insulina en pacientes con RI<sup>3</sup>.

En un ensayo clínico, doble ciego, que incluyó 251 adolescentes de entre 12 y 18 años, éstos fueron asignados de forma aleatoria a recibir 3 mg de liraglutida versus placebo por 56 semanas. El grupo de liraglutida presentó una disminución aproximada del 5% en el IMC; sin embargo, no se observó una disminución de los niveles de insulina en ayunas, HOMA-IR, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) o cambios en

la presión sistólica. El 65% de los pacientes del grupo de liraglutida presentaron eventos adversos gastrointestinales, pero sólo el 10% de ellos suspendieron el tratamiento debido a ello<sup>11</sup>. Aun cuando el uso de análogos del GLP-1 puede considerarse para el tratamiento farmacológico de la obesidad, en adolescentes seleccionados que han fallado a otras terapias, en la actualidad, no se recomienda su uso en niños con RI aislada.

## Mioinositol

El mioinositol (MI) es un compuesto orgánico presente en nuestra dieta, principalmente en frutas, frijoles, cereales y nueces; puede ser sintetizado activamente en el cuerpo humano, en especial en el hígado y el cerebro<sup>12</sup>. En las últimas dos décadas, se ha reconocido como un sensibilizador a la insulina. Sus mecanismos de acción incluyen la inhibición de la absorción duodenal de glucosa, lo que reduce el aumento de glucosa en la sangre. Esto sugiere una competencia por el mismo sistema transportador. Además, participa como segundo mensajero en la vía de señalización de la insulina, mejorando la captación de glucosa mediada por la insulina<sup>12</sup>.

En la población pediátrica, el uso de MI ha sido evaluado exclusivamente en mujeres adolescentes. En un estudio en 61 adolescentes de entre 13 y 19 años con SOP y RI, el uso de MI, solo o asociado a anticonceptivos combinados orales (ACOs), se asoció con una reducción significativa en el IMC, la glucosa e insulina en ayunas, el índice HOMA-IR, el péptido C y los niveles de testosterona libre<sup>12</sup>. En otro estudio realizado en mujeres adolescentes delgadas con SOP se observó que aquéllas tratadas con MI presentaban una disminución significativa del peso y del IMC, y una mejora efectiva de los parámetros metabólicos y hormonales (HOMA-IR, glucosa en ayunas y niveles de andrógenos). Además, en las adolescentes mayores de 17 a 19 años, agregar MI al uso de ACOs logró prevenir el incremento de peso y de IMC que se observan con el uso exclusivo de ACOs en estas mujeres<sup>12,13</sup>.

La dosis de MI utilizada en adolescentes es de 2 g en polvo cada 12 h<sup>12,13</sup>, que es bioequivalente a 600 mg de MI en cápsulas de gelatina blanda, administradas cada 12 h<sup>14</sup>. Hasta el momento no se han reportado efectos adversos, por lo que se considera una opción segura en adolescentes con SOP y RI<sup>12,13</sup>.

En un estudio piloto, que incluyó 23 niños obesos de entre 7 y 15 años con RI, definidos por una insulina basal > 15 mUI/ml, se reportó que la administración de una cápsula de gel blanda de inositol (MI 1,100 mg + D-quiros-inositol 27.6 mg + ácido fólico 400 µg antes de la realización de una curva de tolerancia a la glucosa) disminuía el incremento de insulina inducido por la ingesta de glucosa en estos niños<sup>15</sup>. Hasta el momento no se cuenta con ensayos clínicos que exploren los efectos del MI a largo plazo en niños y/o adolescentes con RI, fuera del contexto del SOP, por lo que no se conoce si el uso de este compuesto tiene utilidad en otros escenarios clínicos (obesidad o RI) o en la etapa preescolar o escolar.

## MEDIDAS PREVENTIVAS

La prevención primaria de la RI consiste en evitar los factores de riesgo modificables más comunes, como la obesidad materna, la diabetes gestacional, la desnutrición materna y el tabaquismo durante el embarazo<sup>3</sup>. La promoción de la lactancia materna es una medida de salud pública que contribuye en forma notable a reducir la prevalencia



de la obesidad, RI, síndrome metabólico y diabetes en el futuro. Además, el asesoramiento dietético durante la ablactación y la infancia temprana (principalmente primeros dos años de vida) juega un papel importante en la prevención de estas enfermedades<sup>4</sup>.

La obesidad es una de las principales causas de RI en la infancia, por lo que se debe buscar un enfoque multidisciplinario, centrado en el niño, la familia, la escuela y la comunidad, que promueva la actividad física y la alimentación saludable<sup>4</sup>.

## CONCLUSIONES

La RI es un factor de riesgo importante para el desarrollo de síndrome metabólico, DM2 y enfermedades cardiovasculares. Su detección temprana es fundamental para prevenir estas complicaciones.

El estándar de oro para evaluar la RI es la pinza euglicémica hiperinsulinémica; sin embargo, es costosa y difícil de realizar, por lo que se han propuesto varios marcadores sustitutos. Hasta el momento no existe consenso sobre el mejor marcador o punto de corte recomendado en niños y adolescentes.

La piedra angular en el tratamiento de la RI en niños consiste en cambios en el estilo de vida (alimentación saludable y actividad física).

La metformina es el fármaco más utilizado en niños para la RI, pero su uso debe limitarse a casos seleccionados.

En mujeres adolescentes con RI y SOP el uso de MI ha mostrado eficacia para disminuir el índice HOMA-IR y las concentraciones de andrógenos libres y para prevenir el incremento de peso asociado con el uso de ACOs en estas mujeres.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Beltagi M, Bediwy AS, Saeed NK. Insulin-resistance in paediatric age: Its magnitude and implications. *World J Diabetes*. 2022;13(4):282-307.
2. Van der Aa MP, Fazeli Farsani S, Knibbe CAJ, de Boer A, van der Vorst MMJ. Population-Based Studies on the Epidemiology of Insulin Resistance in Children. *J Diabetes Res*. 2015;2015:362375.
3. Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin Resistance in Children. *Front Endocrinol*. 2019;10:342.
4. Tagi VM, Samvelyan S, Chiarelli F. An update of the consensus statement on insulin resistance in children 2010. *Front Endocrinol*. 2022;13:1061524.
5. Peña-Espinoza BI, Granados-Silvestre M de LÁ, Sánchez-Pozos K, Ortiz-López MG, Menjivar M. Metabolic syndrome in Mexican children: Low effectiveness of diagnostic definitions. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(7):369-76.
6. Ball GDC, Huang TTK, Gower BA, Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and beta-cell function during puberty. *J Pediatr*. 2006;148(1):16-22.
7. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin Resistance of Puberty. *Curr Diab Rep*. 2016;16(7):64.
8. Schwartz B, Jacobs DR Jr, Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care*. 2008;31(4):783-8.
9. Bellver J, Rodríguez-Taberner L, Robles A, Muñoz E, Martínez F, Landeras J, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(1):25-39.
10. Pastor-Villaescusa B, Cañete MD, Villarraso-Caballero J, Hoyos R, Latorre M, Vázquez-Cobela R, et al. Metformin for Obesity in Prepubertal and Pubertal Children: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2017;140(1):e20164285.
11. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2117-28.
12. Pkhaladze L, Barbakadze L, Kvashilava N. Myo-Inositol in the Treatment of Teenagers Affected by PCOS. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1473612.
13. Pkhaladze L, Russo M, Unfer V, Nordio M, Basciani S, Khomasuridze A. Treatment of lean PCOS teenagers: a follow-up comparison between Myo-Inositol and oral contraceptives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(23):7476-85.
14. Carlomagno G, De Grazia S, Unfer V, Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9(3):267-71.
15. Mancini M, Andreassi A, Salvioni M, Pelliccione F, Mantellassi G, Banderali G. Myoinositol and D-Chiro Inositol in Improving Insulin Resistance in Obese Male Children: Preliminary Data. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:8720342.

# La resistencia a la insulina en la edad reproductiva

Dr. Armando Miguel Roque Sánchez y  
Dra. Mónica Yazmín Olavarría Guadarrama

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina (RI) se refiere a un estado de hiperinsulinemia en el que la secreción compensatoria de esta hormona se incrementa para mantener un nivel estable de glucosa sérica debido a un decremento en la habilidad de la insulina para internalizar y utilizar la glucosa. Dicha habilidad disminuida se caracteriza por la activación de las vías de señalización intracelular después de la unión de la insulina a su receptor<sup>1</sup>. La principal vía que media los efectos metabólicos del receptor de la insulina es la de la fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3K/AKT), y existen varios desencadenantes de estos defectos de señalización, como por ejemplo la inflamación en el tejido adiposo; específicamente la activación de células inmunes por una alta tasa de captura de ácidos grasos libres o una dieta alta de grasas crean un ambiente inflamatorio que afecta a la fosforilación y disfunción de la vía PI3K/AKT<sup>2</sup>.

El estándar de oro para diagnosticar RI, según las directrices de la Asociación Americana de Diabetes, es la pinza euglicémica hiperinsulinémica. No obstante, en la práctica clínica es poco aplicable, debido a los extensos requisitos de procedimiento, su costo, el tiempo necesario y la experiencia técnica involucrada. Por lo tanto, en la práctica clínica diaria se utilizan métodos de fácil aplicación para medir RI<sup>3</sup>. Para la población mexicana, se han validado dos métodos sustitutos: el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y el índice de triglicéridos y glucosa (TgyGlu) (ver figura 1).

El HOMA-IR es un método no invasivo, rápido y económico, que estima la homeostasis basal a partir de las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas. Presenta una correlación significativa con el *clamp* ( $r = 0.88$ ), y para la población mexicana se considera que un HOMA-IR  $> 2.5$  indica RI. Su principal desventaja radica en su alta variabilidad<sup>4,5</sup>.

Por otro lado, el índice TgyGlu es un método que no requiere la medición de insulina, sólo se basa en las concentraciones de glucosa y triglicéridos en ayunas, con una correlación de  $r = 0.68$  con el estándar de oro. Esta metodología destaca por su simplicidad y costo reducido. En la población mexicana, se considera que un índice TgyGlu  $> 8.6$  indica RI<sup>6</sup>.

La RI está involucrada en el desarrollo de múltiples enfermedades metabólicas, como obesidad, hipertensión, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico (SOP) y enfermedad hepática no alcohólica (EHGNA); asimismo, cada una de estas enfermedades desencadena alteraciones que pueden repercutir en el estado de salud en general, así como alterar la fertilidad<sup>7</sup>.

<b>HOMA-IR</b>
$\frac{\text{Glucosa sérica en ayunas (mg/dl)} \times \text{insulina en ayunas (mUI/L)}}{405}$
<b>Índice TgyGlu</b>
$\frac{\text{Logaritmo natural (TG [mg/dl]} \times \text{glucosa [mg/dl]})}{2}$

Figura 1. Fórmulas para el cálculo de los índices HOMA-IR y TgyGlu.

Adicionalmente, se ha postulado que existen diferencias entre hombres y mujeres en relación con el impacto que tiene la RI<sup>8</sup>, posiblemente por el impacto de los esteroides sexuales, diferencias entre la cantidad y distribución de la grasa corporal, masa muscular e inflamación.

Asimismo, la RI en conjunto con la obesidad abdominal, la hipertensión y la hiperlipidemia es parte del síndrome metabólico, una enfermedad no transmitible que representa uno de los mayores problemas de salud en nuestra sociedad<sup>9</sup>. La RI inicia en el tejido adiposo e hígado, gradualmente progresa a otros órganos como el músculo y en etapas tardías se vuelve sistémica<sup>10</sup>. Inicialmente no hay alteración de los niveles de glucosa, pero al paso del tiempo la cronicidad de la RI sistémica lleva a hiperglucemia y al desarrollo de diabetes<sup>9</sup>. Paradójicamente, como se revisará más adelante, el ovario no muestra RI a pesar de que el resto del organismo sí lo hace, y este fenómeno se denomina la «paradoja del ovario»<sup>11</sup>.

La enfermedad que más atención clínica ha recibido en las mujeres con RI es el SOP, del cual se hablará más adelante; sin embargo, la RI también ocurre en mujeres con infertilidad sin SOP, más comúnmente en pacientes con alteraciones menstruales y obesidad; incluso se ha postulado que la RI existe independientemente del SOP y es factor de riesgo cardiometabólico prevalente en mujeres con infertilidad<sup>12</sup>.

Adicionalmente la RI es un factor de riesgo independiente para aborto espontáneo y peores desenlaces reproductivos en mujeres que lograron el embarazo por técnicas de reproducción asistida, y más allá, durante el embarazo, el estado funcional de la insulina y el metabolismo cambian y la RI tiene implicaciones en el desenlace obstétrico y mayor morbilidad perinatal<sup>13</sup>.

## SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El SOP representa el trastorno endocrino más prevalente entre las mujeres en edad reproductiva. Su impacto en la salud pública es significativo ya que se asocia con una serie de problemas metabólicos, reproductivos, alteraciones cardiometabólicas, dermatológicas y psicológicas<sup>14</sup>.

La prevalencia del SOP varía entre el 6 y el 20% en las mujeres en edad reproductiva<sup>15</sup>. Es un trastorno endocrino heterogéneo que carece de una fisiopatología única, lo que dificulta el diagnóstico y aumenta el riesgo de subdiagnosticar o sobrediagnosticar<sup>16</sup>; muestra una gran variabilidad en la gravedad de los síntomas, por lo que su presentación dificulta su identificación precisa, especialmente en mujeres jóvenes. Debido a estas implicaciones, un alto porcentaje de mujeres continúan sin diagnóstico

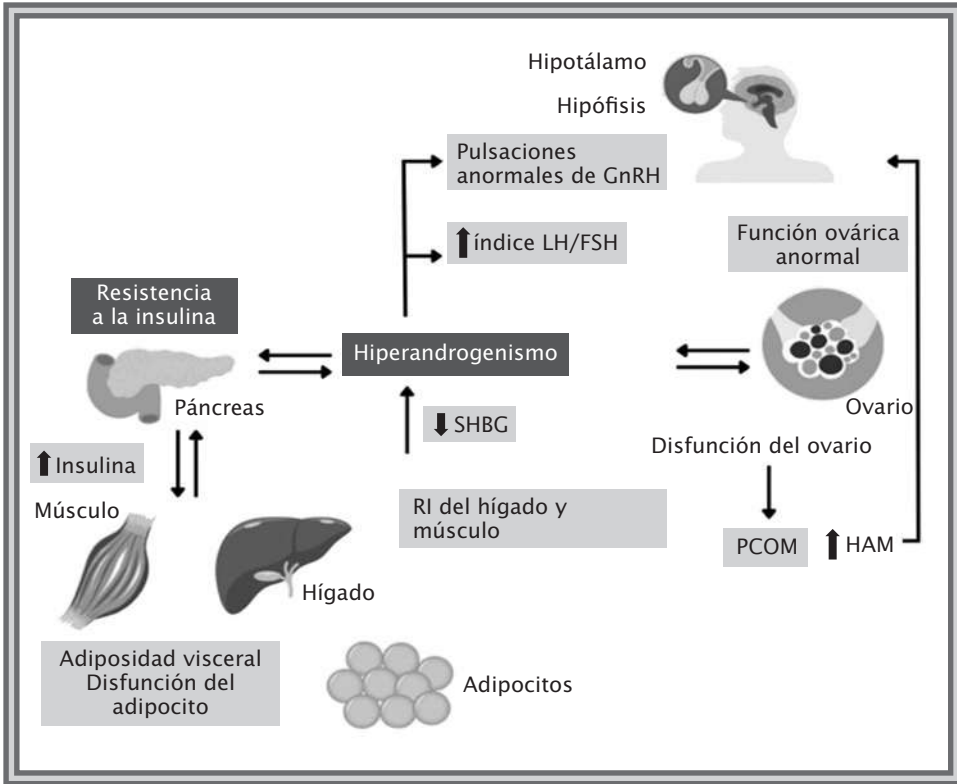


Figura 2. La fisiopatología del SOP representa un círculo vicioso de trastornos cuyo origen aún no se comprende completamente. Una explicación simplificada sugiere que el hiperandrogenismo, junto con factores ambientales como la RI, podrían ser los principales factores predisponentes que desencadenan el desarrollo del SOP (adaptado de Harada<sup>20</sup>). PCOM: morfología de ovario poliquístico; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales.

o experimentan largas demoras acudiendo a múltiples especialistas médicos antes de recibir el diagnóstico<sup>17,18</sup>.

### Fisiopatología

Se desconoce la patogénesis precisa del SOP. Las teorías más recientes apuntan que están involucrados en el SOP factores genéticos, epigenéticos, ambientales, estrés oxidativo, inflamación crónica de bajo grado, disfunción mitocondrial y trastornos metabólicos<sup>19</sup>. Aun así, se pueden considerar cinco factores que interactúan (ver figura 2) y se exacerban entre sí: hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria, pulsación aberrante de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), RI y antecedentes familiares<sup>16,20</sup>.

### Hiperandrogenismo

Es resultado de una disfunción intrínseca de las células de la teca y/o del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico<sup>21</sup>. Se observa un incremento en las concentraciones séricas de testosterona, androstenediona, 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona y estrona, reguladas por la

hormona luteinizante (LH). En aproximadamente dos tercios de las pacientes con SOP que no presentan elevación de andrógenos séricos se han encontrado concentraciones altas de testosterona en el líquido folicular<sup>16</sup>.

### ***Pulsación alterada de la hormona liberadora de gonadotropinas***

El hiperandrogenismo ocasiona una interrupción en el patrón normal de secreción pulsátil de la GnRH, debido a una retroalimentación negativa alterada por la progesterona y el estrógeno. Esto resulta en una secreción anormal de gonadotropinas, especialmente un aumento de la frecuencia del pulso de LH, que provoca un exceso de andrógenos ováricos, así como una disminución en los pulsos de hormona foliculoestimulante (FSH). Este desequilibrio conlleva alteraciones en la regulación del crecimiento folicular y una hipersecreción de andrógenos por parte de las células de la teca<sup>16,22,23</sup>.

### ***Disfunción ovulatoria***

Se establece un entorno endocrino desequilibrado, en el cual el perfil hormonal de gonadotropinas y esteroides sexuales a lo largo del ciclo menstrual permanece en un «estado estacionario», lo que genera una anovulación crónica<sup>16</sup>. La hipersecreción de andrógenos se relaciona con un desarrollo folicular anormal y disfunción ovulatoria, caracterizando la morfología del ovario poliquístico.

Estudios recientes revelan que las elevadas concentraciones de hormona anti-mülleriana (HAM), liberadas por los folículos preantrales pequeños se acumulan en los ovarios afectados por SOP generando un microambiente folicular alterado y una pulsación anómala de GnRH<sup>20</sup>.

### ***Resistencia a la insulina***

En condiciones fisiológicas, la insulina ejerce una función auxiliar similar a la de una gonadotropina mediante su receptor homólogo, potenciando la síntesis de andrógenos inducidos por LH en la membrana celular de las células de la teca<sup>19</sup>.

Cuando surge RI, ésta se convierte en un componente crucial en la fisiopatología del SOP, estrechamente vinculada a la hiperinsulinemia concomitante. En este contexto, el exceso de insulina agrava el hiperandrogenismo al activar directamente la esteroidogénesis en las células de la teca potenciando la LH y a través del sistema enzimático del citocromo p450, promoviendo una mayor producción de andrógenos ováricos. Además se reduce la producción hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales<sup>21</sup>.

Aunque este efecto ha sido corroborado en numerosos estudios, la RI no está incluida en los criterios diagnósticos actualizados de Rotterdam de 2023<sup>14</sup>.

### ***Antecedentes familiares***

Se ha observado una notable relación familiar. Un estudio realizado en una cohorte sueca de 29,000 participantes reveló que las hijas nacidas de mujeres con SOP tenían un riesgo cinco veces mayor de desarrollar esta condición<sup>24</sup>. Además, los estudios de asociación de todo el genoma han identificado genes relacionados con la regulación de la secreción y acción de las gonadotropinas, así como con la función ovárica<sup>25</sup>. Algunos autores proponen que la exposición prenatal al entorno intrauterino, caracterizado por elevadas concentraciones de andrógenos, HAM e insulina en madres con SOP, junto con el microambiente folicular que favorece la producción de andrógenos, así como el estilo de vida durante la infancia y la pubertad, contribuyen al desarrollo del SOP<sup>26</sup>.

### ***Criterios diagnósticos***

En la actualidad se cuenta con diversos criterios para su diagnóstico, y los más ampliamente aceptados son los de Rotterdam, los cuales fueron revisados en 2023<sup>14</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1. Criterios diagnósticos del SOP<sup>14</sup>: Consenso ESHRE/ASRM (criterios de Rotterdam) de 2004 (actualizados en 2023)**

Para realizar el diagnóstico se deberán excluir otras causas de hiperandrogenismo y deberá incluir al menos 2 de los siguientes criterios:

- Oligoovulación o anovulación. Los ciclos menstruales irregulares se definen como:
  - Normal en el primer año posterior a la menarquia
  - 1-3 años posmenarca: < 21 días o > 45 días
  - 3 años después de la menarquia hasta la perimenopausia: < 21 o > 35 días o < 8 ciclos por año
  - 1 año después de la menarquia > 90 días para cualquier ciclo
  - Amenorrea primaria a los 15 años o > 3 años después de la telarquia
- Evidencia clínica o de laboratorio de aumento de andrógenos:
  - La presencia de hirsutismo por sí sola debe considerarse predictiva de hiperandrogenismo bioquímico; se sugiere su evaluación con la puntuación de Ferriman Gallwey modificada de 4 a 6, dependiendo del origen étnico y con las limitaciones de los autotratamientos estéticos
  - Si los signos son mínimos o nulos de hiperandrogenismo, se debe utilizar testosterona total y libre para la evaluación del hiperandrogenismo bioquímico medido por espectrofotometría de masas. Si no se cuenta con esta técnica, se puede estimar mediante el índice de andrógenos libres calculado
  - Descartar: crecimiento neoplásico, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, hipertriosis ovárica, causas iatrogénicas y síndromes de RI grave
- Ultrasonido y morfología del ovario poliquístico:
  - El número de folículos por ovario debe considerarse el marcador ecográfico más eficaz para detectar la morfología del ovario poliquístico en adultos (20 folículos en al menos un ovario deben considerarse el umbral para el diagnóstico o un volumen ovárico > 10cc). El abordaje transvaginal es el más preciso para el diagnóstico
  - En pacientes con ciclos menstruales irregulares e hiperandrogenismo, no es necesaria una ecografía de ovario para el diagnóstico
  - La HAM no es necesaria en pacientes con ciclos menstruales irregulares e hiperandrogenismo

ESHRE: *European Society of Human Reproduction and Embryology*; ASRM: *American Society of Reproductive Medicine*; SOP: síndrome de ovario poliquístico.

En líneas generales, esta actualización no introdujo cambios significativos con respecto a los criterios establecidos desde 2003. Sin embargo, proporciona orientaciones para mejorar la precisión del diagnóstico y evitar tanto el sobrediagnóstico como el subdiagnóstico.

### **Asociación con resistencia a la insulina**

La RI y la hiperinsulinemia compensatoria afectan a aproximadamente el 60-80% de las mujeres mexicanas con sobrepeso y/o obesidad asociadas al SOP, y alrededor del 20% de las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) normal<sup>4</sup>. La combinación sinérgica de la hiperinsulinemia compensatoria y de la LH puede inducir la expresión prematura de receptores de LH en los folículos, lo que provoca una diferenciación prematura de las células de la granulosa y, como resultado, un arresto en el crecimiento folicular<sup>27</sup>.

En los últimos años, el mioinositol (MI), ha ganado atención como modulador de la señalización de insulina en el SOP. Actúa como segundo mensajero en la transducción de señales para la estimulación de la insulina y el receptor de la FSH<sup>28</sup>.

De forma fisiológica, los isómeros de inositol, como el MI y el D-quirositol (DCI), están presentes en los ovarios y el líquido folicular, desempeñando funciones específicas

en la señalización de la insulina y el desarrollo folicular. El MI actúa como segundo mensajero estimulando la señalización de la FSH, mientras que el DCI está implicado en la síntesis de andrógenos y puede actuar como inhibidor de la aromatasas. En condiciones normales, se ha reportado una proporción MI:DCI de 100:1 en el líquido folicular y de 40:1 en el plasma<sup>29</sup>.

En pacientes con SOP y RI, la hiperinsulinemia induce una mayor concentración de DCI en el líquido folicular debido a un aumento de la actividad de la epimerasa, lo cual convierte el MI en DCI. Esta disminución en los índices de MI/DCI (0.2:1) promueve la estimulación de andrógenos en las células de la teca y suprime la señalización de la FSH. Este fenómeno se conoce como la «paradoja del ovario», donde el exceso de insulina circulante, al ser el ovario incapaz de desarrollar RI, conduce a una deficiencia de MI y a un aumento patológico de DCI, lo que resulta en una mala calidad ovocitaria<sup>11,29,30</sup>.

### Opciones terapéuticas en el síndrome de ovario poliquístico

La selección del tratamiento para las pacientes con SOP debe ser individualizada, abordando los síntomas específicos de cada paciente con el objetivo de mejorar su calidad de vida. Dentro de los pilares de la terapia se encuentran: suprimir y contrarrestar la secreción y acción de los andrógenos; proteger el endometrio; prevenir y manejar el estado metabólico con un enfoque especial en la RI, y mejorar la capacidad reproductiva<sup>25</sup>. En la tabla 2 se enumeran las sugerencias de tratamiento según la actualización de la guía de 2023<sup>14,25</sup>.

#### *Tratamiento de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico*

Las directrices internacionales establecen que el tratamiento inicial para el SOP debería enfocarse en cambios en el estilo de vida y en abordar la sensibilidad a la insulina de manera prioritaria<sup>19</sup>. Esto implica la implementación de cambios en la dieta y ejercicio, con objetivos específicos, medibles, alcanzables, realistas y oportunos, además de un enfoque en el refuerzo y la prevención de recaídas. Se recomienda una dieta no restrictiva en carbohidratos, con énfasis en mejorar la calidad de éstos y en consumir alimentos ricos en fibra con bajo índice glucémico. Y se sugiere realizar un mínimo de 150-300 min de actividades de intensidad moderada o 75-150 min de actividad aeróbica de intensidad vigorosa por semana<sup>14</sup>.

#### *Sensibilizadores de la insulina*

##### **METFORMINA**

Biguanida que reduce la producción hepática de glucosa, inhibe la gluconeogénesis y la adipogénesis, mejora la sensibilidad del tejido periférico a la insulina y previene la actividad excesiva de la insulina en el ovario<sup>19</sup>.

Las dosis sugeridas oscilan entre 1,500 y 1,700 mg al día, con una dosis máxima de 2,500 mg en adultos y 2,000 mg en adolescentes. Se recomienda iniciar con dosis bajas y realizar incrementos graduales de 500 mg cada 1-2 semanas según la tolerancia, hasta alcanzar los objetivos terapéuticos. Sin embargo, su uso puede verse limitado por efectos secundarios gastrointestinales. Se pueden emplear formulaciones de acción prolongada para reducir los efectos adversos y mejorar la adherencia<sup>14</sup>.

##### **MIOINOSITOL**

Es un compuesto orgánico de la familia de los polioles cíclicos, los cuales se absorben a través de la dieta (principalmente en el yeyuno) y pueden metabolizarse en el organismo. Recientemente se ha demostrado que el MI, al igual que la metformina, puede controlar el índice HOMA, el peso, el IMC y el perfil lipídico<sup>31</sup>. A diferencia de la metformina, el MI

**Tabla 2. Tratamiento del SOP<sup>14,25</sup>**

En aquéllos con un diagnóstico claro de SOP o en adolescentes con riesgos de SOP (con síntomas)		
Educación + estilo de vida + terapia farmacológica de primera línea para hiperandrogenismo y ciclos irregulares		
ACO de primera línea	Uso de dosis bajas de estrógeno 20-30 µg de etinilestradiol o equivalentes	No existe una preparación superior en SOP Los anticonceptivos de sólo progesterona se pueden considerar para protección endometrial (evidencia limitada) El hirsutismo requiere ACO y terapia cosmética por 6 meses
	Considerar preparaciones con estrógeno natural para disminuir riesgos metabólicos y RA	
	Seguir los lineamientos de la OMS de contraindicaciones	
Terapias de segunda línea	ACO + cambios en el estilo de vida + metformina	La combinación de ACO y metformina parece ofrecer pocos beneficios adicionales sobre ACO o metformina sola en adultos con SOP con un IMC ≤ 30 kg/m <sup>2</sup> Es más beneficioso en grupos de alto riesgo metabólico
	ACO + antiandrógenos	Se podrían considerar los antiandrógenos para tratar el hirsutismo en mujeres con SOP, si hay una respuesta subóptima después de un mínimo de 6 meses de ACO y/o terapia cosmética
	Metformina + cambios en el estilo de vida	Más útil con IMC ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> y en grupos étnicos de alto riesgo para diabetes mellitus tipo 2 Considerar comenzar con dosis bajas, con 500 mg Máximo sugerido: dosis diaria de 2.5 g en adultos y de 2 g en adolescentes
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se podrían considerar medicamentos contra la obesidad, además de la intervención en el estilo de vida activo, para el control del mayor peso en mujeres adultas</li> <li>- Se puede considerar el inositol (en cualquier forma) en mujeres con SOP según las preferencias y valores individuales, dado el daño limitado, el potencial para reducir el hiperandrogenismo bioquímico y las medidas metabólicas, con beneficios clínicos limitados para la ovulación, el hirsutismo o el peso</li> </ul>	

ACO: anticonceptivos orales combinados; RA: reacciones adversas.

no presenta reacciones adversas y tiene un perfil superior en lo que respecta a la restauración del ciclo menstrual y la calidad ovocitaria<sup>31</sup>.

Un estudio realizado en México demostró que una dosis de 600 mg de MI en cápsulas de gelatina blanda, administrada cada 12 h, es efectiva en mujeres con SOP, mostrando mejoría en los parámetros metabólicos y hormonales después de 12 semanas de tratamiento<sup>32</sup>.



**ANÁLOGOS DEL PÉPTIDO 1 SIMILAR AL GLUCAGÓN**

Los tratamientos antidiabéticos, como los agonistas del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), han sido objeto de estudio para el tratamiento de la RI en el SOP. Estos fármacos imitan la acción de la incretina secretada por el intestino delgado distal, se unen a los receptores de insulina en las células  $\beta$ , estimulan la secreción de insulina, reducen la secreción de glucagón, inhiben los centros del hambre y retrasan el vaciamiento gástrico<sup>19</sup>. Se espera que en el futuro se lleven a cabo más ensayos controlados aleatorios a gran escala para explorar el potencial terapéutico de los agonistas del GLP-1 para el SOP<sup>19</sup>.

**CONCLUSIONES**

La RI es un factor clave en diversas enfermedades metabólicas, con implicaciones significativas en la salud y la fertilidad. Puede influir en la salud reproductiva y obstétrica, y asociarse con abortos espontáneos y resultados desfavorables en tratamientos de reproducción asistida, lo que subraya la importancia de su detección temprana y su manejo.

La RI, fundamental en la fisiopatología del SOP, no está explícitamente incluida en los criterios diagnósticos actuales, pero identificarla tempranamente es crucial para aplicar estrategias preventivas efectivas. Dado que aproximadamente el 60-80% de las mujeres mexicanas con SOP presentan RI, es fundamental su tratamiento.

Los métodos diagnósticos alternativos, como el HOMA-IR y el índice TgYGlu, son recursos significativos para evaluar la RI en la población mexicana, con valores de corte específicos establecidos en HOMA > 2.5 y TgYGlu > 8.17.

Entre las opciones terapéuticas para la RI en el SOP se incluyen la metformina, el MI y los agonistas del GLP-1, que muestran promesa en el control de los síntomas y la mejora de los parámetros metabólicos en las pacientes.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1149239.
2. Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(10):654-72.
3. Misi CA. Markers of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome women: An update. 2022.
4. Reyes-Muñoz E, Ortega-González C, Martínez-Cruz N, Arce-Sánchez L, Estrada-Gutierrez G, Moran C, et al. Association of obesity and overweight with the prevalence of insulin resistance, pre-diabetes and clinical-biochemical characteristics among infertile Mexican women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(7):e012107.
5. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
6. Almeda-Valdés P, Bello-Chavolla OY, Caballeros-Barragán CR, Gómez-Velasco DV, 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;154(92).
7. Lei R, Chen S, Li W. Advances in the study of the correlation between insulin resistance and infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1288326.
8. Gado M, Tsaousidou E, Bornstein SR, Perakakis N. Sex-based differences in insulin resistance. *J Endocrinol*. 2024;261(1):e-230245.
9. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12.
10. Fazakerley DJ, Krycer JR, Kearney AL, Hocking SL, James DE. Muscle and adipose tissue insulin resistance: malady without mechanism? *J Lipid Res*. 2019;60(10):1720-32.
11. Carlomagno G, Unfer V, Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2515-6.
12. Houhh L. Clinical characterization of insulin resistance in female infertile patients. *Chin Family Med*. 2014;12(01):80-2.
13. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: An updated overview. *J Diabetes Res*. 2019;2019:5320156.
14. Teede H, Tay CT, Laven JSE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen T, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of Polycystic Ovary Syndrome 2023. Monash University; 2023. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.26180/24003834.V1>
15. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci*. 2020;13(4):261-71.

16. Taylor HS, Pal L, Seli E. Speroff. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. Saint Paul, MN: LWW; 2020.
17. Ismayilova M, Yaya S. "I felt like she didn't take me seriously": a multi-methods study examining patient satisfaction and experiences with polycystic ovary syndrome (PCOS) in Canada. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):47.
18. Copp T, Hersch J, Muscat DM, McCaffery KJ, Doust J, Dokras A, et al. The benefits and harms of receiving a polycystic ovary syndrome diagnosis: a qualitative study of women's experiences. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(4).
19. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):9.
20. Harada M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. *Reprod Med Biol*. 2022;21(1):e12487.
21. Fahs D, Salloum D, Nasrallah M, Ghazeeri G. Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology and controversies in diagnosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(9):1559.
22. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16058.
23. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2015;36:487-525.
24. Risal S, Pei Y, Lu H, Manti M, Fornes R, Pui HP, et al. Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Nat Med*. 2019;25(12):1894-904.
25. Azziz R. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018;132(2):321-36.
26. Witchel SF, Teede HJ, Peña AS. Curtailing PCOS. *Pediatr Res*. 2020;87(2):353-61.
27. Rice S, Christoforidis N, Gadd C, Nikolaou D, Seyani L, Donaldson A, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 2005;20(2):373-81.
28. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzarri M, et al. Inositols: From established knowledge to novel approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10575.
29. Kamenov Z, Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules*. 2020;25(23):5566.
30. Merviel P, James P, Bouée S, Le Guillou M, Rince C, Nachtergaele C, et al. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reprod Health*. 2021;18(1):13.
31. Zeng L, Yang K. Effectiveness of myoinositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018;59(1):30-8.
32. Hernandez Marin I, Picconi O, Laganà AS, Costabile L, Unfer V. A multicenter clinical study with myo-inositol and alpha-lactalbumin in Mexican and Italian PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(8):3316-24.

# Resistencia a la insulina en el embarazo e impacto en la diabetes *mellitus* gestacional

Dr. Enrique Reyes Muñoz

## INTRODUCCIÓN

El conocimiento sobre las causas y consecuencias de la resistencia a la insulina (RI) durante el embarazo es de suma importancia; asimismo, resulta fundamental una visión detallada de los mecanismos que hay detrás de la RI que se desarrolla durante el embarazo y el impacto en la descendencia<sup>1</sup>. La RI constituye el principal mecanismo fisiopatológico en el desarrollo de diabetes *mellitus* gestacional (DMG), y también se ha descrito que participa en la fisiopatología de otras complicaciones del embarazo como preeclampsia, nacimiento pretérmino, aborto y neonatos grandes para la edad gestacional. Actualmente el enfoque preventivo en las principales complicaciones del embarazo (entre ellas, la DMG, la preeclampsia, el nacimiento pretérmino, la restricción en el crecimiento intrauterino y la macrosomía) debe ser una práctica universal para todo médico que participa en el control prenatal<sup>2</sup>, dado que el beneficio no sólo será a corto plazo para disminuir el riesgo de complicaciones en el embarazo, sino que tendrá repercusiones en la programación fetal y, de esta forma, en la vida adulta de la descendencia<sup>2</sup>.

## RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La RI es un trastorno metabólico caracterizado por la incapacidad de la insulina exógena o endógena para desempeñar su función celular en la captación y utilización de glucosa por diferentes tejidos<sup>3</sup>. La prevalencia informada de RI en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) ha oscilado entre el 12% y más del 60% debido al uso de diferentes puntos de corte<sup>4</sup>. En una revisión sistemática reciente se ha reportado una prevalencia de RI en población general del Sudeste asiático de un 44.3%<sup>5</sup>. En un estudio que incluyó 538 mujeres mexicanas infértiles con diagnóstico de SOP según los criterios de Róterdam se reportó una prevalencia de RI del 19.3% en mujeres con peso normal, del 56.2% en mujeres con sobrepeso y del 78.2% en mujeres con obesidad; el sobrepeso incrementó la prevalencia de RI cinco veces más (*odds ratio* [OR]: 5.3 [2.9-9.8]) y la obesidad, más de 14 veces (OR: 14.9; 8.0-28)<sup>6</sup>.

Existen pocos estudios que reporten la prevalencia de RI en el embarazo. Un estudio en población de la India reportó una prevalencia de RI del 27.8% en el segundo

**Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar DMG<sup>12</sup>**

IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) más uno de los siguientes:

- Sedentarismo
- Familiar en primer grado con diabetes
- Grupo étnico de alta prevalencia de diabetes (latino, afroamericano, asiático)
- Antecedente de recién nacido con peso  $> 4$  kg
- Hipertensión arterial o tratamiento antihipertensivo
- Colesterol lipoproteínas de alta densidad (C-HDL)  $< 35$  mg/dl o triglicéridos  $> 250$  mg/dl
- SOP
- Hemoglobina glucosilada  $\geq 5.7\%$  o prediabetes
- Acanthis *nigricans*
- Antecedente de enfermedad cardiovascular

trimestre de embarazo<sup>7</sup>. En un estudio de cohorte en 174 mujeres mexicanas se encontró una prevalencia de RI (modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina [HOMA-IR]  $> 1.6$ ) en el primer trimestre del embarazo del 42.5%<sup>8</sup>.

Por otro lado, la DMG se define como la presencia de diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestres del embarazo, que no es diabetes manifiesta previa al embarazo<sup>9</sup>. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, se estima que 21.1 millones (16.7%) de los recién nacidos vivos de mujeres en 2021 tuvieron algún tipo de diabetes durante el embarazo<sup>10</sup>. De éstos, el 80.3% se debió a DMG, mientras que el 10.6% fue resultado de diabetes detectada antes del embarazo y el 9.1% se debió a diabetes detectada por primera vez durante el embarazo (incluidas la tipo 1 y la tipo 2)<sup>10</sup>. Se desconoce la prevalencia de DMG en México; sin embargo, algunos estudios han informado de una prevalencia de entre el 10 y el 30%<sup>11</sup>.

De acuerdo con el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), los factores de riesgo asociados con mayor riesgo de desarrollar DMG son: sobrepeso (índice de masa corporal [IMC]  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) más uno de los factores que se señalan en la tabla 1<sup>12</sup>.

La DMG se ha asociado con mayor riesgo de complicaciones perinatales en el binomio madre-hijo en el corto plazo (preeclampsia, nacimiento pretérmino, cesárea, feto con macrosomía, distocia de hombros, nacimiento pretérmino, hipoglucemia neonatal) y a largo plazo (mayor riesgo de diabetes en mujeres con antecedente de DMG 10-15 años después del embarazo e implicaciones de la programación fetal en hijos de madres diabéticas que predisponen a mayor riesgo de obesidad, síndrome metabólico, diabetes y enfermedad cardiovascular)<sup>13-15</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL EMBARAZO

El principal mecanismo fisiopatológico que conduce al desarrollo DMG es el deterioro de las células  $\beta$  en un contexto crónico de RI en los tejidos de las mujeres durante el embarazo, aunado al incremento en la RI durante la segunda mitad del embarazo, por un aumento de hormonas locales y placentarias tales como factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , progesterona, estrógenos, lactógeno placentario, hormona del crecimiento placentaria, cortisol y leptina<sup>2,16</sup>.

El embarazo es un periodo de relativa plasticidad metabólica, durante el cual deben ocurrir cambios fisiológicos para adaptarse a las necesidades nutricionales

cambiantes; estas adaptaciones se logran a través de diversos mecanismos, incluidas alteraciones hormonales, metabólicas e inmunológicas. A medida que el sistema materno entra en la fase catabólica al final de la gestación, las hormonas placentarias y las citocinas circulantes promueven la RI, que es una ocurrencia natural, aunque transitoria<sup>17</sup>. Al comienzo del embarazo, se puede observar un estado anabólico en la madre con un aumento de las reservas de grasa y sensibilidad a la insulina<sup>17,18</sup>. La mayoría de los nutrientes se almacenan al principio del embarazo, para apoyar las demandas fetoplacentaria y materna del final de la gestación y la lactancia<sup>18</sup>. En contraste, la segunda mitad del embarazo se caracteriza por un estado catabólico con aumento de la RI, lo que resulta en mayores concentraciones de glucosa y ácidos grasos libres, lo que permite su mayor uso como sustrato para el crecimiento fetal<sup>17,18</sup>. Las células  $\beta$  del páncreas, responsables de la secreción de insulina, presentan hiperplasia durante el embarazo, lo que resulta en un aumento de la producción de insulina y una mayor sensibilidad a ésta al comienzo del embarazo, seguidos de una resistencia progresiva a la insulina conforme avanza la gestación<sup>17-20</sup>. En una publicación reciente de Thaweethai, et al. se ha concluido que la función de las células  $\beta$  aumenta al comienzo del embarazo y que una función deficiente de las células  $\beta$  en el primer trimestre predice la DMG<sup>21</sup>.

## DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL EMBARAZO

El estándar de oro para medir la RI es la pinza hiperinsulinémica euglucémica; sin embargo, dada su complejidad, se han desarrollado y validado varios índices sustitutos<sup>22</sup>. El índice HOMA-IR es el método más utilizado para diagnosticar la RI en diversos grupos de población. Se deriva de la interacción entre la función de las células  $\beta$  y la sensibilidad a la insulina en un modelo matemático que utiliza concentraciones de glucosa e insulina en ayunas. Se calcula con la siguiente fórmula:  $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{glucosa en ayunas (mg/dl)} \times \text{insulina en ayunas (mUI/l)}}{405}$ <sup>22-24</sup>. El HOMA-IR es una alternativa no invasiva, rápida, de bajo costo y confiable para estimar la RI, lo que permite su aplicación en estudios epidemiológicos a gran escala<sup>3,23,25</sup>.

Si bien el punto de corte en el HOMA-IR para definir y diagnosticar RI es variable en cada población, con puntos que van desde 2.0 hasta 4.5, en la población mexicana se recomienda un punto de corte  $> 2.5$  para definir RI en la población general<sup>23</sup>. En el embarazo no hay un punto de corte universal para definir RI. En un estudio realizado en población mexicana cuyo objetivo fue determinar los valores de referencia del HOMA-IR para establecer el diagnóstico de RI en mujeres mexicanas embarazadas en cada trimestre de gestación utilizando los valores de referencia de acuerdo al percentil 95 se reportó un punto de corte en el índice HOMA-IR en el primer trimestre  $> 1.6$  y en el segundo trimestre  $> 2.9$  para definir RI<sup>23</sup>.

## DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

La mayoría de las guías internacionales recomiendan la detección de DMG en todas las mujeres embarazadas entre las semanas 24 y 28 de gestación (Tabla 2)<sup>11</sup>, excepto la guía del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud (NICE), que recomienda la detección de DMG sólo en mujeres con factores de alto riesgo. De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>26</sup>, actualmente se pueden utilizar las dos estrategias para diagnosticar DMG: «un paso» realizando una curva de tolerancia oral

**Tabla 2. Criterios diagnósticos para DMG de acuerdo con guías internacionales 2010-2024**

Guía Internacional	Carga de glucosa	Ayuno	1 h	2 h	3 h
ADA 2024	75 g*	> 92 mg/dl	> 180 mg/dl	> 153 mg/dl	
ADA 2024	100 g†	> 95 mg/dl	> 180 mg/dl	> 155 mg/dl	> 140 mg/dl
NICE 2020	75 g*	>100 mg/dl		> 140 mg/dl	
SOGC 2019‡	75 g†	> 95 mg/dl	> 190 mg/dl	> 162 mg/dl	
ACOG 2018	100 g†	> 95 mg/dl	> 180 mg/dl	> 155 mg/dl	> 140 mg/dl
FIGO 2015	75 g*	> 92 mg/dl	> 180 mg/dl	> 153 mg/dl	
ES 2013	75 g*	> 92 mg/dl	> 180 mg/dl	> 153 mg/dl	
IADPSG 2010	75 g*	> 92 mg/dl	> 180 mg/dl	> 153 mg/dl	

\*Método en un solo paso: diagnóstico de DMG con uno o más valores alterados en la CTOG.

†Método de dos pasos: utilizando una prueba de tamiz de glucosa de 50 g, si el resultado es > 140 mg/dl, hay que realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa; diagnóstico de DMG con dos o más valores alterados.

‡Diagnóstico de DMG con uno o más valores alterados.

Adaptado de Braverman-Poyastro, et al.<sup>11</sup>.

a la glucosa (CTOG) de 75 g-2 h o el método de «dos pasos» con una prueba de tamiz con carga de glucosa de 50 g (no se requiere ayuno), seguida de una CTOG de 100 g-3 h para pacientes seleccionados con resultados positivos (Tabla 2)<sup>11,26</sup>.

## ASOCIACIÓN DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

En algunos estudios se ha demostrado que la RI durante las primeras etapas del embarazo se asocia con resultados perinatales adversos, como abortos espontáneos, DMG, enfermedades hipertensivas del embarazo y recién nacidos grandes para la edad gestacional<sup>23</sup>.

Ozcimen, et al. reportaron una fuerte asociación entre RI y DMG, utilizando un punto de corte para el HOMA-IR de 2.32 en el primer trimestre del embarazo en población de Turquía<sup>27</sup>.

En población china, Duo, et al. reportaron que un HOMA-IR > 1.52 se asoció con mayor riesgo de DMG<sup>28</sup>. Los resultados preliminares de un estudio de cohorte en mujeres mexicanas concluyó que la RI en el primer trimestre, definida por un índice HOMA IR > 1.6, se asoció con mayor riesgo de desarrollar DMG y preeclampsia<sup>6</sup>.

## INTERVENCIONES EFECTIVAS EN LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL EN MUJERES CON RESISTENCIA A LA INSULINA

En los últimos años ha habido un creciente interés por evaluar intervenciones preventivas para la DMG. Los cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio) y los suplementos nutricionales representan una estrategia segura y efectiva para prevenir la DMG. Entre

las intervenciones que han sido evaluadas en estudios clínicos aleatorizados se incluyen las siguientes: cambios en el estilo de vida, mioinositol (MI) y vitamina D<sup>2,29</sup>.

Los cambios en el estilo de vida (incluyen cambios en la composición de la dieta, ejercicio y/o la combinación de ambos) iniciados antes de las 15 semanas de gestación disminuyen entre un 10 y un 30% el riesgo de desarrollar DMG<sup>2,29,30</sup>.

En una revisión sistemática publicada en la biblioteca Cochrane en el año 2023 que evaluó si la suplementación dietética prenatal con MI era segura y eficaz para la madre y el feto en la prevención de DMG se mostró que la suplementación dietética prenatal con MI durante el embarazo iniciada entre las 12 y las 14 semanas de gestación disminuía la incidencia de DMG en un 47% (riesgo relativo [RR]: 0.53; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.31-0.90). Los estudios clínicos aleatorizados incluidos para la prevención de DMG se muestran en la tabla 3<sup>31</sup>. Adicionalmente se encontró que el MI disminuyó un 66% la incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo (RR: 0.34; IC 95%: 0.19-0.61) y un 65% la incidencia de nacimiento pretérmino (RR: 0.35; IC 95%: 0.17-0.70)<sup>31</sup>. Con respecto a los efectos adversos, cinco estudios midieron este resultado y no reportaron efectos adversos del tratamiento. La dosis utilizada en los estudios evaluados en la revisión fue, en cuatro de ellos, de 4 g de MI en polvo (2 g de MI dos veces al día); en un estudio se utilizó MI más  $\delta$ -quiroinositol; sin embargo, esta última combinación no fue efectiva para disminuir el riesgo de DMG<sup>31</sup>.

Por otro lado, la suplementación durante el embarazo con vitamina D, si se compara con el placebo, posiblemente disminuye el riesgo de DMG en un 49% (RR: 0.51; IC 95%: 0.27-0.97)<sup>29</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

De acuerdo con la ADA, las metas para considerar el control glucémico con el auto-monitoreo de glucosa capilar son una glucosa en ayunas de entre 70 y 94 mg/dl, de 110-140 mg/dl 1 h posprandial y de 100-120 mg/dl 2 h postprandial<sup>26</sup>. Es importante señalar que el tiempo para hacer la medición de glucosa posprandial debe contarse a partir del primer bocado, independientemente del tiempo que se tarde en comer; se sugiere que se tarden 30 min para consumir cada alimento principal. Se considera control glucémico si al menos el 80% de las determinaciones de glucosa capilar están dentro de las metas de control o si la hemoglobina glucosilada  $< 6\%$ <sup>26</sup>.

La primera línea de tratamiento en la DMG debe ser el tratamiento médico nutricio (TMN), que incluye dieta, ejercicio, automonitoreo de la glucosa y un programa de educación en diabetes<sup>26</sup>. En términos generales, se recomienda una ingesta dietética de referencia para todas las personas embarazadas de un mínimo de 175 g de carbohidratos (aproximadamente el 45% de una dieta de 1,600 calorías), 71 g de proteínas y 28 g de fibra<sup>26</sup>, así como dividir el total de kilocalorías en cinco raciones, es decir, tres alimentos principales y dos colaciones (una entre el desayuno y la comida y otra entre la comida y la cena); las colaciones se recomiendan 3 h después del alimento principal. Respecto al ejercicio, se recomiendan 30 min de ejercicio aeróbico al menos cinco días a la semana; las mejores opciones de ejercicio, si no existe contraindicación, son la caminata, la bicicleta fija y la natación.

Si después de dos semanas de TMN no se logran las metas de control glucémico, se debe iniciar el tratamiento farmacológico<sup>26</sup>. Se recomienda iniciarlo cuando más del 20% de las determinaciones de glucosa capilar están fuera de las metas de control glucémico.

La primera línea de tratamiento farmacológico en la DMG puede ser insulina o metformina<sup>26</sup>. Las dos opciones tienen resultados similares respecto al control glucémico y los resultados perinatales.

**Tabla 3. Características de los estudios clínicos aleatorizados analizados para la prevención de la DMG en una revisión Cochrane de 2023<sup>31</sup>**

Estudio	Criterio de inclusión	Intervención	Muestra	IMC	Incidencia de DMG (%)	RR (IC 95%)
D'Anna, et al., 2013, Italia	Familiar 1. <sup>er</sup> grado con DM IMC < 30	MI 2 g + AF 200 µg 2 veces al día vs. AF 200 µg 2 veces al día	MI = 99 Control = 98	22.8 ± 3.1 23.6 ± 3.1	MI = 6.1 vs. control = 15.3	0.34 [0.17-0.68]
D'Anna, et al., 2015, Italia	IMC ≥ 30	MI 2 g + AF 200 µg 2 veces al día vs. AF 200 µg 2 veces al día	MI = 107 Control = 107	33.8 (30-46.9) 33.8 (30-46)	MI = 14 vs. control = 33.6	0.42 [0.24-0.71]
Santamaria, et al., 2016, Italia	IMC 25-29.9	MI 2 g + AF 200 µg 2 veces al día vs. AF 200 µg 2 veces al día	MI = 95 Control = 102	26.9 ± 1.3 27.1 ± 1.3	MI = 11.6 vs. control = 27.4	0.33 [0.15-0.70]
Farren, et al., 2017, Irlanda	Historia familiar de DM 1. <sup>er</sup> grado	MI 550 mg + DCI 13.8 g + AF 200 µg vs. AF 200 µg ambos 2 veces al día	MI = 120 Control = 120	26 ± 5.3 26.2 ± 5.5	MI = 23 vs. control = 18	1.27 [0.77-2.09]
Vitale, et al., 2021, Italia	IMC 25-29.9	MI 2 g + AF 200 µg 2 veces al día vs. AF 200 µg 2 veces al día	MI = 110 Control = 113	27.0 ± 1.5 26.7 ± 1.6	MI = 8.2 vs. control = 21.2	0.08 [0.02-0.31]



Un estudio clínico aleatorizado realizado en mujeres italianas reportó que la suplementación con MI más  $\alpha$ -lactoalbúmina más ácido fólico (AF), iniciado desde el diagnóstico de DMG<sup>32</sup>, mostró después de dos meses una reducción significativa de RI (HOMA-IR:  $3.1 \pm 1.4$  vs.  $6.1 \pm 3.4$ ;  $p = 0.0002$ ), de la tasa de mujeres que necesitaron insulina (6.7 vs. 20.3%;  $p = 0.03$ ) y de nacimiento pretérmino (0 vs. 15.2%;  $p = 0.007$ )<sup>31</sup> en el grupo suplementado en comparación con el grupo sin suplementación<sup>32</sup>. Dicha intervención podría utilizarse como adyuvante al TMN en el manejo inicial de las mujeres con DMG.

## CONCLUSIONES

Prevenir la DMG podría tener varios beneficios, como una reducción de los resultados adversos inmediatos durante el embarazo, del riesgo de consecuencias a largo plazo y de la carga económica para los sistemas sanitarios.

Los cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio) y la suplementación con MI y vitamina D, iniciados antes de las 15 semanas de gestación, disminuyen hasta en un 70% la probabilidad de desarrollar DMG en mujeres con alto riesgo. La suplementación con MI más  $\alpha$ -lactoalbúmina podría utilizarse como adyuvante al TMN desde el diagnóstico de DMG para disminuir la RI, el uso de tratamiento farmacológico y los nacimientos pretérmino.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res.* 2019;2019:5320156.
- Reyes-Muñoz E, Sosa SEY, Flores-Robles CM, Arce-Sánchez L, Martínez-Cruz N, Gutiérrez-Castrellón P. Suplementos nutricionales para prevención de diabetes mellitus gestacional: lecciones aprendidas basadas en la evidencia. *Gac Med Mex.* 2020;156:S43-S50.
- Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16:102581.
- Greenwood EA, Huddlestone HG. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: concept versus cutoff. *Fertil Steril.* 2019;112(5):827-8.
- Goh LPW, Sani SA, Sabullah MK, Gansau JA. The Prevalence of Insulin Resistance in Malaysia and Indonesia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(6):826.
- Reyes-Muñoz E, Ortega-González C, Martínez-Cruz N, Arce-Sánchez L, Estrada-Gutierrez G, Moran C, et al. Association of obesity and overweight with the prevalence of insulin resistance, pre-diabetes and clinical-biochemical characteristics among infertile Mexican women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016;6:e012107.
- Bano S, Agrawal A, Asnani M, Das V, Singh R, Pandey A, et al. Correlation of Insulin Resistance in Pregnancy with Obstetric Outcome. *J Obstet Gynaecol India.* 2021;71:495-500.
- Baca-Quero EP, Reyes-Muñoz E. Riesgo de resultados perinatales adversos en mujeres con resistencia a la insulina: estudio de cohorte. Tesis digital UNAM, 2022. Disponible en: <http://132.248.9.195/ptd2021/octubre/0816576/Index.html>
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46:S19-S40.
- Magliano DJ, Boyko EJ. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS.* Bruselas: International Diabetes Federation; 2021.
- Braverman-Poyastro A, Suárez-Rico BV, Borboa-Olivares H, Espino Y Sosa S, Torres-Torres J, Arce-Sánchez L, et al. Antepartum Fetal Surveillance and Optimal Timing of Delivery in Diabetic Women: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2024;13(2):313.
- American College Obstetrics and Gynecologist. Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131:e49-e64.
- Pillay J, Donovan L, Guitard S, Zakher B, Gates M, Gates A, et al. Screening for Gestational Diabetes: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021;326:539-62.
- Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;377:e067946.
- Meza-León A, Montoya-Estrada A, Reyes-Muñoz E, Romo-Yáñez J. Diabetes Mellitus and Pregnancy: An Insight into the Effects on the Epigenome. *Biomedicine.* 2024;12(2):351
- Agha-Jaffar R, Oliver N, Johnston D, Robinson S. Gestational diabetes mellitus: does an effective prevention strategy exist? *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:533-46.
- Moyce BL, Dolinsky VW. Maternal  $\beta$ -Cell Adaptations in Pregnancy and Placental Signalling: Implications for Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3467.

18. Szlapinski SK, Hill DJ. Metabolic Adaptations to Pregnancy in Healthy and Gestational Diabetic Pregnancies: The Pancreas - Placenta Axis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021;19:141-53.
19. Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL, German MS.  $\beta$ -Cell adaptation in pregnancy. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18 Suppl 1:63-70.
20. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342.
21. Thaweethai T, Soetan Z, James K, Florez JC, Powe CE. Distinct Insulin Physiology Trajectories in Euglycemic Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2023;46:2137-46.
22. Gastaldelli A. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Obesity.* 2022;30:1549-63.
23. Reyes-Muñoz E, Martínez-Herrera EM, Ortega-González C, Arce-Sánchez L, Ávila-Carrasco A, Zamora-Escudero R. HOMA-IR and QUICKI reference values during pregnancy in Mexican women. *Ginecol Obstet Mex.* 2017;85:306-13.
24. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
25. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27:1487-95.
26. American Diabetes Association. Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47:S282-S294.
27. Ozcimen EE, Uckuyu A, Ciftci FC, Yanik FF, Bakar C. Diagnosis of gestational diabetes mellitus by use of the homeostasis model assessment-insulin resistance index in the first trimester. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24:224-9.
28. Duo Y, Song S, Zhang Y, Qiao X, Xu J, Zhang J, et al. Predictability of HOMA-IR for Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy Based on Different First Trimester BMI Values. *J Pers Med.* 2022;13(1):60.
29. Griffith RJ, Alsweller J, Moore AE, Brown S, Middleton P, Shepherd E, et al. Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6:CD012394.
30. Tsironikos GI, Potamianos P, Zakynthinos GE, Tsolaki V, Tatsioni A, Bargiota A. Effectiveness of Lifestyle Interventions during Pregnancy on Preventing Gestational Diabetes Mellitus in High-Risk Women: A Systematic Review and Meta-Analyses of Published RCTs. *J Clin Med.* 2023;12(22):7038.
31. Motuhifonua SK, Lin L, Alsweller J, Crawford TJ, Crowther CA. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2:CD011507.
32. D'Anna R, Corrado F, Loddo S, Gullo G, Giunta L, Di Benedetto A. Myoinositol plus  $\alpha$ -lactalbumin supplementation, insulin resistance and birth outcomes in women with gestational diabetes mellitus: a randomized, controlled study. *Sci Rep.* 2021;11:8866.

# Resistencia a la insulina en el síndrome metabólico

Dra. Nayeli Martínez Cruz

## INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico se describe como un conjunto de comorbilidades cardio-metabólicas o factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y/o diabetes *mellitus* tipo 2. Su diagnóstico predice aproximadamente un aumento de dos veces en las enfermedades cardiovasculares a 10 años y al menos un aumento de 5 veces en el desarrollo de diabetes. Además tiene una asociación significativa con otros problemas de salud, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la esteatosis hepática, el síndrome de ovario poliquístico, la enfermedad renal y el cáncer, entre otras<sup>1</sup>.

La presencia simultánea o secuencial de las alteraciones cardiometabólicas que lo definen apoyan la necesidad de iniciar un abordaje y manejo integral en lugar de enfocarse en cada componente en forma individual<sup>2</sup>.

Los criterios diagnósticos comprenden medidas antropométricas y de laboratorio, como la circunferencia abdominal, la presión arterial, los triglicéridos, el C-HDL y la glucosa<sup>3,4</sup>. Sin embargo, gracias al mayor entendimiento de su etiopatogenia, su definición ha evolucionado de ser un síndrome centrado en la resistencia a la insulina, como lo definió la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la década de 1980, a considerarse actualmente un estado de inflamación crónica y activación neurohormonal<sup>3, 4</sup>.

## DEFINICIONES DE SÍNDROME METABÓLICO

La definición inicial del síndrome metabólico según la OMS en 1999 no fue tan específica como las definiciones que surgieron más tarde, pero estableció las bases para comprender y abordar el síndrome metabólico. En 1999 la OMS definió el síndrome metabólico como una combinación de factores de riesgo cardiovascular que incluían: resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad central o abdominal. Esta definición proporcionó un marco para comprender cómo estos factores de riesgo interactúan, por lo que a lo largo del tiempo la comprensión y la definición del síndrome metabólico han evolucionado incluyendo umbrales específicos para cada uno de estos factores de riesgo (Tabla 1)<sup>3</sup>.

En 2001 el Panel de Tratamiento de Adultos III (ATP III) de EE.UU. estableció una nueva definición que incluía la presencia de por lo menos tres de los siguientes

Tabla 1. Definiciones de síndrome metabólico

	WHO (1999)	NCEP/ATP III (2001)	AHA/NHLBI, NCEP / ATP III (2004)	IDF (2005)	IDF, AHA/NHLBI, WHF, IAS, IASO (2009)
Factores de riesgo	Hiper glucemia o resistencia a la insulina y 2 o más	3 o más	3 o más	Obesidad + 2 o más	3 o más
Obesidad	ICC H > 0.9 ICC M > 0.85	CC H > 1.02 CC M > 88	CC H > 102 CC M > 88	CC H > 94 CC M > 80	CC específica para área geográfica y etnia
Dislipidemia	C-HDL H < 35 mg/dl M < 40 mg/dl Triglicéridos > 150 mg/dl	C-HDL H < 40mg/dl M < 50 mg/dl Triglicéridos > 150 mg/dl	C-HDL H < 40mg/dl M < 50 mg/dl Triglicéridos > 150 mg/dl o bajo tratamiento	C-HDL H < 40mg/dl M < 50 mg/dl Triglicéridos > 150 mg/dl o bajo tratamiento	C-HDL H < 40mg/dl M < 50 mg/dl Triglicéridos > 150 mg/dl o bajo tratamiento
Hiper glucemia	DM2 Ayuno > 110 mg/dl 2 h poscarga > 140 mg/dl	DM2 Ayuno > 110 mg/dl	DM2 Ayuno > 100 mg/dl	DM2 Ayuno > 100 mg/dl	Ayuno > 100 mg/dl o bajo tratamiento
Hipertensión	Sistólica > 140 mmHg Diastólica > 90 mmHg	Sistólica > 130 mmHg Diastólica > 85 mmHg	Sistólica > 130 mmHg Diastólica > 85 mmHg O bajo tratamiento	Sistólica > 130 mmHg Diastólica > 85 mmHg O bajo tratamiento	Sistólica > 130 mmHg Diastólica > 85 mmHg O bajo tratamiento
Componente adicional	Microalbuminuria > 20 µg/min				

H: hombre; M: mujer.

**Tabla 2. Puntos de corte de la CC sugeridos para determinar obesidad abdominal (2009)**

Población/etnia	Hombre (cm)	Mujer (cm)
EE.UU. (NCEP/ATP III)	102	88
Europoides	94	80
Centroamérica y Suramérica	90	80
África subsahariana	94	80

Adaptado de Samson, et al.<sup>1</sup>.

componentes: obesidad abdominal medida por el perímetro de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres, triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl (1.7 mmol/L), C-HDL menor de 40 mg/dl (1.0 mmol/l) en hombres y menor de 50 mg/dl (1.3 mmol/l) en mujeres, presión arterial sistólica  $\geq$  130 mmHg o presión arterial diastólica  $\geq$  85 mmHg y glucosa sérica en ayunas  $\geq$  110 mg/dl (6.1 mmol/l)<sup>4</sup>.

En 2004 la *American Heart Association* (AHA) y el *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) propusieron una actualización de los criterios del ATP III para reducir el punto de corte de la glucosa plasmática en ayunas de 110 a 100 mg/dl (5.6 mmol/l), como recomendaba la ADA, además de incluir en la definición a pacientes que ya se encontraran bajo tratamiento antihipertensivo o hipolipemiente<sup>5</sup>.

En 2005 la *International Diabetes Federation* (IDF) actualizó la definición centrándose principalmente en la obesidad abdominal, con base en la observación de que la acumulación de grasa abdominal está fuertemente relacionada con un mayor riesgo cardiovascular y metabólico, por lo que estableció umbrales específicos basados en la etnicidad:  $\geq$  94 cm en hombres y  $\geq$  80 cm en mujeres de origen europeo y  $\geq$  90 cm en hombres y  $\geq$  80 cm en mujeres de origen asiático<sup>6</sup>.

Desde entonces múltiples esfuerzos se siguieron para unificar los criterios por parte de las distintas organizaciones médicas y grupos de expertos, y así finalmente en 2009 las principales organizaciones, como la IDF, la AHA, el NHLBI, la *World Heart Federation*, la *International Atherosclerosis Society* y la *International Association for the Study of Obesity*, se unieron para armonizar la definición de síndrome metabólico. Su colaboración fue fundamental para establecer un marco común para diagnosticar el síndrome metabólico, lo que ayudó a optimizar los enfoques de investigación, diagnóstico y tratamiento en diferentes entornos médicos y de investigación a nivel mundial. La obesidad fue eliminada como un componente obligatorio y los criterios de C-HDL, triglicéridos, presión arterial y glucosa en ayunas fueron idénticos a la definición modificada del *National Cholesterol Education Program* (NCEP). El umbral más alto del NCEP para la circunferencia de la cintura (CC) en los caucásicos se mantuvo para los pacientes norteamericanos, pero se reconoció que los valores más bajos utilizados por la IDF podrían ser importantes para aquéllos con mayor riesgo (Tabla 2). Este documento también señaló que los criterios utilizados para la obesidad abdominal, como la CC, requerían un perfeccionamiento en cuanto a las definiciones específicas para cada país y población, como fue discutido originalmente por la IDF, y se necesitaba más estudio y evidencia para determinar los puntos de corte de la CC en diferentes poblaciones que estuvieran asociados con un mayor riesgo, así como en pacientes con etnias mixtas<sup>7</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia reportada del síndrome metabólico varía según la definición utilizada, la edad, el sexo, el nivel socioeconómico y el origen étnico de las cohortes de estudio.

Utilizando datos de la Encuesta Nacional en Salud de EE.UU. de 2003 a 2012 se evaluaron las tendencias en la prevalencia del síndrome metabólico entre adultos de 20 años o más y se encontró una prevalencia general del 33% (intervalo de confianza [IC] 95%: 32.5-33.5%), con una prevalencia significativamente más alta en mujeres que en hombres (35.6 vs. 30.3%, respectivamente;  $p < .001$ ), una prevalencia del 18.3% entre aquéllos de 20 a 39 años y del 46.7% entre aquéllos de 60 años o más, mostrando una clara tendencia asociada a la edad<sup>8</sup>.

En nuestro país en 2018 se reportó una prevalencia de síndrome metabólico de acuerdo a distintos criterios diagnósticos; fue del 54% por el criterio de la IDF (IC 95%: 0.44-0.63), del 48% por el de AHA/NHLBI (IC 95%: 0.34-0.62), del 36% por el del ATP III (IC 95%: 0.30-0.42) y del 31% por el de *World Health Organization* (WHO) (IC 95%: 0.04-0.81). La prevalencia agrupada del síndrome metabólico en México fue del 41% (IC 95%: 0.34-0.47), un porcentaje elevado en comparación con informes de otros países, incluidos EE.UU. y América Latina<sup>9</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del síndrome metabólico abarca varios mecanismos complejos que aún no se han elucidado completamente. Todavía se debate si los diferentes elementos del síndrome metabólico constituyen por sí mismos enfermedades distintas o caen bajo un proceso patogénico común y más amplio. Además de los factores genéticos y epigenéticos, se ha identificado que algunos factores de estilo de vida y ambientales, como la sobrealimentación y la falta de actividad física, son contribuyentes importantes para el incremento de tejido adiposo visceral y, consecutivamente, el desarrollo de síndrome metabólico. Entre los mecanismos propuestos, la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y la activación neurohormonal parecen ser jugadores esenciales en la progresión del síndrome metabólico y su posterior transición a enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. La recomendación de medir la CC, en lugar del índice de masa corporal (IMC), reconoce el papel importante que juega la obesidad abdominal en el síndrome metabólico y ha implicado un cambio desde un concepto fisiopatológico basado en anormalidades metabólicas resultantes de un estado de resistencia a la insulina hacia un constructo epidemiológico basado en la grasa visceral y su relación con la resistencia a la insulina.

## RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL SÍNDROME METABÓLICO

Los adipocitos intraabdominales hipertrofiados se caracterizan por un estado hiperlipolítico que es resistente al efecto antilipolítico de la insulina. Como resultado, el flujo de ácidos grasos libres (FFA) hacia el hígado puede afectar al metabolismo hepático, lo que conduce a un aumento en la producción hepática de glucosa y resistencia a la insulina hepática, una disminución en la degradación de apolipoproteína B y un incremento en la producción de lipoproteínas ricas en triacilglicerol. El exceso de triglicéridos se transfiere a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que las convierte en un sustrato más atractivo para la lipasa hepática, que provoca la lipólisis de los triglicéridos y resulta en partículas de LDL pequeñas y densas. Las LDL pequeñas y densas

son más aterogénicas que las subclases de LDL más grandes y son más propensas a la oxidación y a ser captadas en la pared arterial. Clínicamente, la dislipidemia asociada a la obesidad se manifiesta como hipertrigliceridemia, con bajos niveles de C-HDL y un aumento en la proporción de LDL pequeñas y densas respecto al total de C-LDL<sup>10,11</sup>.

En los músculos, los FFA afectan a la actividad de la fosfatidil inositol 3 cinasa asociada al sustrato del receptor de insulina, lo que lleva a una disminución en la translocación de los glucotransportadores tipo 4 (GLUT-4) a la superficie y, por lo tanto, a una reducción en la captación de glucosa<sup>12</sup>.

Los pacientes con obesidad abdominal y un exceso de tejido adiposo visceral tienen concentraciones elevadas de proteína C reactiva en el plasma acompañadas de niveles elevados de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) y concentraciones reducidas de adiponectina. Estos hallazgos son consistentes con una importante función endocrina del depósito adiposo visceral expandido, que no sólo conduce a una alteración del metabolismo de los FFA, sino también a un perfil proinflamatorio que podría contribuir a la resistencia a la insulina y a la alteración de la homeostasis de la glucosa en pacientes con obesidad visceral<sup>11,13</sup>.

## MÉTODOS PARA IDENTIFICAR LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La mejor manera de diagnosticar la resistencia a la insulina es la pinza euglicémica hiperinsulinémica; sin embargo, se han sugerido técnicas más simples, rentables y mínimamente invasivas para evaluar con una aceptable precisión esta condición. Utilizando las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas, se puede calcular el modelo homeostático para la evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y con un punto de corte  $> 2$  en hombres se obtiene una sensibilidad del 64% y una especificidad del 66.8% y  $> 2.5$  en mujeres, una sensibilidad del 57.6% y una especificidad del 67.9%. Un índice de verificación cuantitativa de sensibilidad a la insulina  $> 0.343$  en hombres tiene una sensibilidad del 63.7% y una especificidad del 67.8% y  $> 0.331$  en mujeres, una sensibilidad del 55.7% y una especificidad del 70.7%<sup>14</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con síndrome metabólico tiene como objetivo disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. El manejo general implica la implementación de cambios en el estilo de vida e intervenciones para la pérdida de peso y el tratamiento de la dislipidemia aterogénica, de la hiperglucemia y de la hipertensión. La pérdida de peso mediante cambios en el estilo de vida con restricción calórica y aumento de la actividad física es una parte importante de las estrategias (Tabla 3)<sup>15</sup>.

El Programa de Prevención de la Diabetes demostró en forma contundente el beneficio de los cambios en el estilo de vida para reducir el riesgo de progresión a diabetes, ya que incluyó participantes con prediabetes y los asignó al azar a recibir un asesoramiento estándar sobre el estilo de vida con placebo o metformina o una intervención intensiva sobre el estilo de vida en la que se alentaba a las personas a perder el 7% de su peso corporal con una dieta baja en calorías y actividad física moderada durante un mínimo de 150 min por semana. Sin embargo, todos los estudios que incorporan cambios intensivos en el estilo de vida a menudo dependen de un seguimiento cercano de los pacientes, lo cual puede ser difícil de lograr en la práctica diaria.

**Tabla 3. Intervenciones para el síndrome metabólico recomendadas por AHA/NHLBI<sup>(2)</sup>**

Factor de riesgo	Intervención
Obesidad abdominal	Reducción del 7-10% del peso corporal Mantenimiento de la pérdida de peso Restricción de 500 a 1,000 kcal/día
Actividad física	De moderada intensidad por un mínimo de 30 min 5 días a la semana
Composición dietética	25% de grasas totales < 7% de grasa saturada Reducción del consumo de grasas trans y evitar azúcares simples
Dislipidemia	Alcanzar metas de C-LDL y C-no HDL con estatinas de acuerdo a la estimación de riesgo cardiovascular Fibratos con triglicéridos > 200 mg/dl
Presión arterial	Cambios en el estilo de vida con 120-139/80-89 mmHg Antihipertensivos con > 140/90 mmHg con diabetes > 130/80 mmHg

Adaptado de Grundy<sup>2</sup>.

Por lo tanto, el manejo médico de la obesidad también debe considerarse en todos los pacientes con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, así como en aquéllos con un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> y al menos una enfermedad relacionada con el sobrepeso. Así pues, todos los pacientes con síndrome metabólico deben considerarse *a priori* como posibles candidatos para el tratamiento médico. El manejo médico de la obesidad debe continuarse durante al menos 12 meses, siempre que sea efectivo y bien tolerado, ya que la obesidad es una condición crónica. La cirugía bariátrica puede llevar a una pérdida de peso completa y permanente, así como a la remisión de enfermedades relacionadas con la obesidad, como la diabetes *mellitus* tipo 2, la hipertensión y la dislipidemia, que son componentes del síndrome metabólico.

Hay que abordar el manejo de la dislipidemia de acuerdo a la estimación de riesgo a 10 años y utilizar estatinas acorde a ello (intensidad baja, moderada o alta). Según las pautas actuales, el tratamiento antihipertensivo debe iniciarse en personas con una presión arterial  $\geq 135/85$  mmHg evaluada mediante la medición ambulatoria de la presión arterial (o el promedio de la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 h) o  $\geq 140/90$  mmHg evaluada mediante mediciones en el consultorio<sup>17</sup>.

El manejo de la prediabetes implica también la reducción de la resistencia a la insulina principalmente con los cambios en el estilo de vida y pérdida de peso. Cuanto mayor sea la pérdida de peso, más significativa será la mejora esperada del metabolismo de carbohidratos y lípidos, así como de la presión arterial. Todos los pacientes con prediabetes, independientemente de su IMC, deberían ser alentados a implementar modificaciones intensivas en el estilo de vida y a considerar el uso de fármacos como acarbosa, metformina o análogos de GLP-1 para prevenir el desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2 cuando las medidas anteriores no son suficientes.

En lo que respecta al manejo de la resistencia a la insulina, los inositoles como mioinositol (MI) y D-quirosinoitol (DCI) han sido clasificados como sensibilizadores a la insulina y parecen contrarrestar adecuadamente varias alteraciones metabólicas relacionadas con la resistencia a la insulina con un perfil nutracéutico seguro. Con base



en la revisión de la literatura médica, las suplementaciones con MI y/o DCI se complementan entre sí en sus acciones metabólicas y pueden actuar en sinergia con otros fármacos sensibilizadores a la insulina y/o nutracéuticos. El derivado de MI inositol trifosfato (ins-1,4,5P3, insP3) actúa como un segundo mensajero intracelular regulando las actividades de varias hormonas como la insulina y por una epimerasa se convierte en DCI. Estos dos estereoisómeros han mostrado una acción similar a la insulina *in vivo* a través de sus respectivos derivados inositol-fosfoglicanos (IPG) MI-IPG y DCI-IPG, que actúan como mediadores de la insulina.

En estudios clínicos donde se ha suplementado con inositoles en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico se ha reportado una reducción del HOMA-IR del 33-78% con dosis de 4 gr al día de mioinositol (MI) acompañado de terapia nutricia, así como de las concentraciones de triglicéridos 19-34%, C-HDL 15-28% y colesterol total del 5-22%. Estos efectos terapéuticos se han observado cuando se utilizan solos o en combinación con otros sensibilizadores a la insulina o nutracéuticos.

Sin embargo, considerando el posible sesgo debido a las diferentes metodologías en los estudios publicados, se necesitan más estudios clínicos para definir las dosis terapéuticas adecuadas de MI y DCI en el síndrome metabólico<sup>16</sup>.

## CONCLUSIONES

- El síndrome metabólico afecta alrededor del 50% de la población mexicana mayor de 20 años.
- El diagnóstico temprano del síndrome metabólico permitirá la implementación de una estrategia de manejo integral y multidisciplinaria para controlar sus factores de riesgo individuales.
- Entre más pronto se inicien las intervenciones, más temprana y efectiva será la reducción del riesgo cardiovascular y/o progresión a diabetes *mellitus* tipo 2.
- Los cambios en el estilo de vida, sensibilizadores de la insulina (metformina, mio-inositol, delta-quiuroinositol, análogos de GLP-1 y estatinas) han demostrado ser efectivos en el tratamiento del síndrome metabólico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Samson SL, Garber AJ. Metabolic Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):1-23.
2. Grundy SM. Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):399-404.
3. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med.* 1999;16(5):442-3.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
5. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):e13-8.
6. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469-80.
7. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
8. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the Metabolic Syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA.* 2015;313(19):1973.
9. Gutiérrez-Solis AL, Datta Banik S, Méndez-González RM. Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord.* 2018;16(8):395-405.
10. Nikolic D, Katsiki N, Montalto G, Isenovic E, Mikhailidis D, Rizzo M. Lipoprotein Subfractions in Metabolic Syndrome and Obesity: Clinical Significance and Therapeutic Approaches. *Nutrients.* 2013;5(3):928-48.
11. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;444(7121):881-7.

12. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*. 1999;48(6):1270-4.
13. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Alméras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-Reactive Protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(6):961-7.
14. Motamed N, Miresmail SJH, Rabiee B, Keyvani H, Farahani B, Maadi M, et al. Optimal cutoff points for HOMA-IR and QUICKI in the diagnosis of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: A population based study. *J Diabetes Complications*. 2016;30(2):269-74.
15. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(2):e19-24.
16. Paul C, Laganà AS, Maniglio P, Triolo O, Brady DM. Inositol's and other nutraceuticals' synergistic actions counteract insulin resistance in polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome: state-of-the-art and future perspectives. *Gynecological Endocrinology*. 2016;32(6):431-8.
17. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebus K, et al. Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, "Club 30" Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Arch Med Sci*. 2022;18(5):1133-56.

# La resistencia a la insulina en la menopausia

Dra. Imelda Hernández Marín

## INTRODUCCIÓN

La menopausia espontánea se define como el periodo de 12 meses consecutivos de ausencia menstrual en mujeres por encima de los 40 años. Se aplica el término de menopausia inducida cuando por alguna circunstancia la mujer se somete a una ooforectomía bilateral o histerectomía (conservando ambos ovarios), en cuyo caso se denomina menopausia quirúrgica, inducida. En los primeros dos escenarios el común denominador es la pérdida de la producción de estrógenos, ya sea por un agotamiento folicular fisiológico, ya sea por la pérdida de la fuente de producción de éstos, recordando que el déficit estrogénico está directamente relacionado con el incremento de factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos, por lo que la mujer que sólo transita una histerectomía y conserva ambos ovarios no tendrá las mismas repercusiones, y éstas se presentarán hasta llegado el momento del agotamiento folicular.

En un estudio realizado en nuestro país (ENACLIM) en el que se encuestó a 4,548 mujeres de 45 a 48 años en 30 estados de los 32 que constituyen nuestro país, se encontró que la media de edad para la aparición de la menopausia fue de 47.9 años  $\pm$  3.82 años<sup>1</sup>. Tomando en cuenta que la esperanza de vida en la mujer en nuestro país en 2021 se calculó en 78.1 años, la mujer transitará aproximadamente una tercera parte de su vida (alrededor de 27 años) en esta etapa de la menopausia, con los efectos del déficit estrogénico. A ello se agrega la etapa de envejecimiento, que, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), inicia a los 60 años, y, por supuesto, las consecuencias de las enfermedades crónico-degenerativas que ya acompañan a la mujer en esta etapa de la vida; de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, el porcentaje de mujeres con obesidad (índice de masa corporal [IMC] mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> sc de acuerdo a la OMS) es del 47% a los 50 años y del 48% a los 60 y disminuye al 33% a los 70 años; con relación a la hipertensión arterial sistémica, se consideró que el porcentaje de mujeres con diagnóstico médico previo fue del 30.7% a los 50 años, del 41.1% a los 60 y del 46.8% a los 70.

## FISIOLOGÍA DE LA MENOPAUSIA

La depleción folicular esperada en la menopausia trae consigo una disminución súbita en la producción de estrógenos; esta privación estrogénica, aunada al envejecimiento, resulta en un estrechamiento en el sistema termorregulador hipotalámico,

evento neuroendocrino que se acompaña de la modificación en la expresión de diversas neuronas hipotalámicas como las que producen kisspeptina, la neuroquinina B y la dinorfina, que interactúan con las neuronas liberadoras de gonadotropinas y las neuronas que disipan el calor<sup>2</sup>. Adicionalmente el hipoestrogenismo se relaciona con una disminución de los niveles de serotonina, una regulación positiva del receptor 2A de la 5-hidroxipriptamina y una elevación de la noradrenalina. La interacción de estas modificaciones neuroendocrinas resulta en algunas de las manifestaciones más frecuentes desde la transición a la menopausia hasta la menopausia, como los bochornos, las sudoraciones, los trastornos del sueño y las modificaciones en el estado de ánimo, entre otras<sup>3</sup>. Otras manifestaciones del déficit estrogénico a mediano y largo plazo incluyen el síndrome genitourinario de la menopausia, que puede acompañarse de sequedad vaginal, dispareunia, prurito, ardor vulvar y en algunas ocasiones infecciones urogenitales recurrentes. El hueso también resulta afectado por el déficit estrogénico con una aceleración de la pérdida y el deterioro de la microarquitectura ósea, una disminución de la densidad mineral ósea y un incremento del riesgo de fractura a largo plazo<sup>4</sup>. En el estudio ENACLIM previamente citado la causa más frecuente de consulta en la menopausia fue la preventiva, seguida de los síntomas vasomotores; sin embargo, los efectos del déficit estrogénico que incrementan el riesgo cardiovascular y metabólico en la menopausia generalmente pasan desapercibidos, mas no hay que olvidar que desde la transición a la menopausia empieza a aparecer un perfil proaterogénico que incluye dislipidemia (↑ colesterol LDL, ↓ colesterol HDL e hipertrigliceridemia), adiposidad central, resistencia a la insulina (RI), disfunción endotelial y rigidez vascular; todos estos elementos inducen un incremento del riesgo cardiovascular en la menopausia, y no hay que olvidar que la muerte por enfermedades cardiovasculares es la primera causa de muerte en las mujeres en el mundo<sup>5</sup>.

Cuando nos referimos a la RI en la menopausia, hay que recordar que algunas manifestaciones clínicas como el incremento ponderal, la fatiga, la irritabilidad y el incremento del apetito, entre otras, están relacionadas con la hiperinsulinemia.

## **CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y BALANCE ENERGÉTICO SECUNDARIOS AL DÉFICIT ESTROGÉNICO**

La modificación corporal de la menopausia que inicia desde la etapa de la transición se caracteriza por un incremento en el tejido adiposo corporal total, principalmente una adiposidad central que induce un incremento en la circunferencia de la cintura. El estudio SWAN (Estudio de Salud de las Mujeres a través de la Nación), en una de sus cohortes, demostró que antes de la transición de la menopausia se inicia el incremento de la masa grasa, acompañado de una disminución de la masa muscular; se documentó un incremento aproximado del 8.2% de tejido adiposo visceral. En un metaanálisis en el síndrome metabólico realizado en 2017 se demostró un incremento en la circunferencia de la cintura de 4.2 centímetros y un aumento en el IMC de aproximadamente 1.2 kg en la etapa de la transición<sup>6</sup>. Los estrógenos interactúan con el sistema nervioso simpático en respuesta a la alimentación y activan la termogénesis en el tejido adiposo pardo, participando activamente en la regulación del peso. El cese en la activación del receptor estrogénico a (ERα) secundario al déficit estrogénico afecta a la capacidad del sistema nervioso simpático para activar la termogénesis y regular la distribución del tejido adiposo. Por otro lado, el déficit estrogénico de la menopausia también modifica algunas de las hormonas del eje endocrino cerebro-intestino con un impacto directo en la saciedad y la ingesta de energía<sup>7</sup>.

## CAMBIOS EN LA ACCIÓN DE LA INSULINA EN LA MENOPAUSIA

Cuando este periodo de transición a la menopausia o la menopausia se acompañan de un exceso de peso y, por lo tanto, de tejido adiposo, que es un órgano endocrino metabólico complejo, este tejido adiposo produce citocinas y otros factores inflamatorios que incrementan la RI periférica acompañada de una inflamación sistémica leve. Por otro lado, la disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales hepática (SHBG) característica de la menopausia induce un incremento en los andrógenos libres biodisponibles, evento que también favorece la RI con hiperinsulinemia. Esta hiperinsulinemia inducirá cambios adversos en el perfil de lípidos, cambios que incluyen hipertrigliceridemia, elevación de lipoproteínas de baja densidad, hipoalfalipoproteïnemia (disminución de lipoproteínas de alta densidad) e incremento de lipoproteínas A.

En el esquema propuesto por Baron, et al. sobre la influencia de la RI y su asociación con la hipertensión arterial sistémica (es la comorbilidad asociada a la RI más estudiada) se describe el papel determinante de la RI en la vasodilatación, que conlleva aumentar la susceptibilidad para incrementar la resistencia vascular y finalmente establecerse con hipertensión arterial<sup>8</sup>.

El desarrollo de RI está favorecido por el envejecimiento ovárico y la obesidad. Antes se pensaba que el envejecimiento general por sí solo incrementaba el riesgo de RI, pero hoy se sabe que el envejecimiento ovárico y la menopausia incrementan la presencia de alteraciones en la regulación en la glucemia, tan es así que actualmente se ha descrito el papel que juegan la presencia de insuficiencia ovárica prematura (IOP) o la menopausia para el incremento de RI en su modalidad de diabetes *mellitus* (DM) tipo 2. En uno de los brazos del estudio SWAN, un estudio observacional y prospectivo, se destacó que la alta concentración de estrógenos durante la premenopausia y la perimenopausia temprana disminuye el riesgo de debutar con DM tipo 2 en un seguimiento a 11 años<sup>9</sup>. En el estudio europeo prospectivo de investigación del cáncer EPIC se encontró que las mujeres con IOP presentaban un riesgo un 32% más alto de padecer DM tipo 2 que las que no tenían historia de IOP. En un metaanálisis de 13 estudios y casi 192,000 mujeres que incluyó a 21,664 mujeres con DM tipo 2, las mujeres con edades de 40 a 45 años con menopausia temprana y aquéllas con IOP tuvieron mayor riesgo de desarrollar DM tipo 2 que aquéllas que presentaron la menopausia después de los 45 años<sup>10</sup>.

Con todo lo anterior se puede concluir que tanto la deficiencia de estrógenos propia del envejecimiento ovárico en la menopausia como el envejecimiento asociado a la menopausia contribuyen al incremento de la RI, al desarrollo de DM tipo 2 y finalmente al incremento del desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Los principales efectos derivados de estas dos variables se han asociado principalmente a los siguientes cambios endocrinos y metabólicos: durante el envejecimiento y la menopausia se produce una declinación en la actividad física y mayor tendencia a sufrir trastornos psicoafectivos como la depresión y distintas comorbilidades a medida que avanza la edad, cambios que conllevan una disminución en el gasto energético que contribuye a un aumento en el peso corporal, acompañado de una disminución de la masa muscular, con un aumento del perímetro de la cintura, que habitualmente se inicia desde la etapa de transición, lo cual da como resultado, de acuerdo a la doctora Fenton, un incremento ponderal de aproximadamente 0.5 kg por año, que aparentemente se relaciona con la edad, permaneciendo con una ingesta igual a la realizada en la vida reproductiva pero acompañada de poca o nula actividad física, y todo ello adicionalmente se acompañará de una modificación en el gasto energético<sup>11</sup>. Además, participan otros factores, como el aumento de la hormona foliculoestimulante (FSH) secundario al hipogonadismo fisiológico de la menopausia, que es bien sabido que participa en

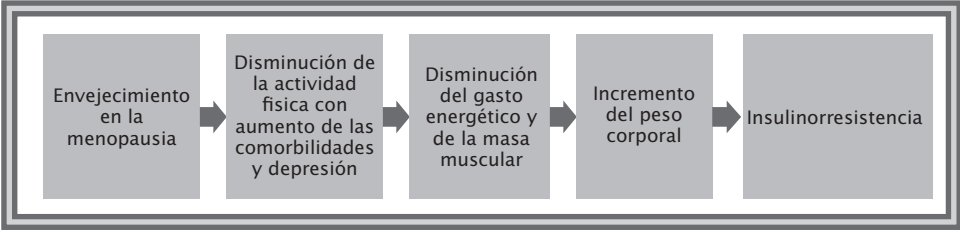


Figura 1. Mecanismos que influyen en el incremento de la RI en la menopausia por el envejecimiento.

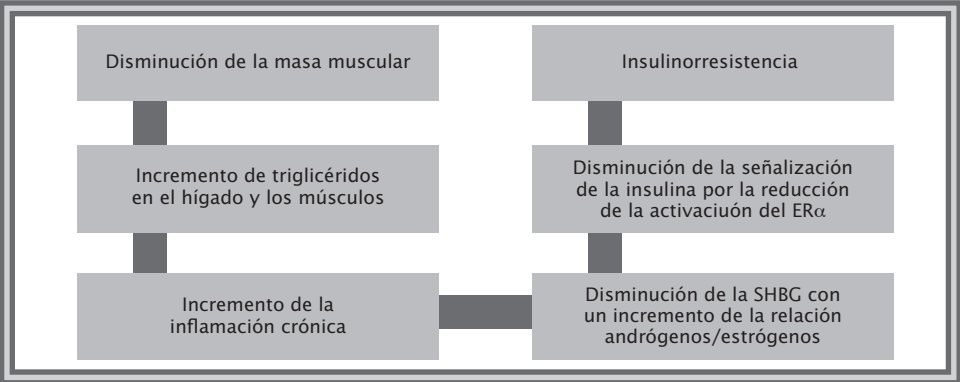


Figura 2. Efectos en la acción de la insulina inducidos por el déficit estrogénico de la menopausia.

la regulación de la energía y la homeostasis (ver figura 1). Adicionalmente Fenton cita a los estrógenos, que juegan un papel determinante en el incremento de la actividad termogénica, mientras que la testosterona disminuye dicha actividad (ver figura 2). Por otro lado, no hay que olvidar que el tejido adiposo pardo aumenta la actividad del sistema parasimpático y éste es regulado en su expresión por los esteroides sexuales<sup>11</sup>.

La declinación estrogénica propia de la menopausia se asocia con modificaciones en la acción, secreción y degradación de la insulina. Algunos de los cambios relacionados con la acción de la insulina incluyen un incremento en la adiposidad visceral, un aumento en la producción de ácidos grasos libres que se convierten en triglicéridos a nivel muscular y hepático, inflamación, disminución de la SHBG hepática acompañada de hiperandrogenemia secundaria y disminución de la señalización de insulina debido a la reducción en la activación del ERα; toda esta serie de eventos concatenados resulta en un incremento del riesgo de desarrollar RI en la menopausia. Por otro lado, los cambios relacionados con la secreción y degradación de la insulina durante la menopausia incluyen un incremento en la apoptosis de las células beta pancreáticas, una reducción en la secreción de insulina y un aumento de la degradación hepática de insulina (ver figura 3). Si esta secuencia de eventos en donde participan el envejecimiento y el déficit estrogénico no se trata, el páncreas terminará fallando para producir los requerimientos de insulina apropiados, incrementando el riesgo de desarrollar DM tipo 2, y aumentará en esa mujer el riesgo de enfermedades cardiovasculares. En cambio, si se aborda el

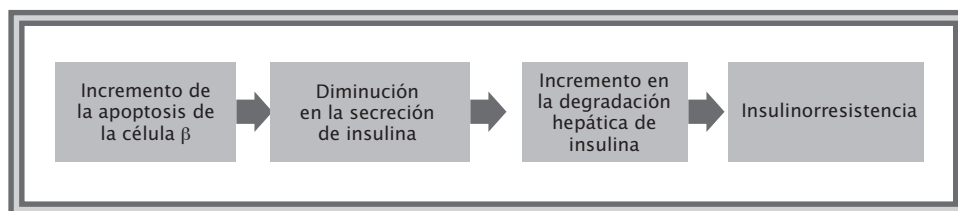


Figura 3. Cambios en la secreción y degradación de la insulina.

tratamiento de la menopausia con actividad física, alimentación apropiada, terapia hormonal con estrógenos, cuando exista alguna de las cuatro indicaciones hoy conocidas y aceptadas para su prescripción (síndrome vasomotor, síndrome genitourinario de la menopausia, prevención de fracturas e IOP), tratamiento de las comorbilidades existentes y reducción ponderal, entre otros, las posibilidades de que una mujer en la posmenopausia curse con RI disminuirán.

## COMORBILIDADES EN LA MENOPAUSIA ASOCIADAS A RESISTENCIA A LA INSULINA

### Cáncer de mama

En diversos estudios se ha encontrado que la RI medida por el índice de HOMA se asocia con un incremento estadísticamente significativo de cáncer de mama, así como de muerte por todas las causas, en las sobrevivientes de cáncer de mama<sup>12</sup>. El papel de los receptores de insulina en la activación de los factores de crecimiento promotores y las vías de señalización proliferativas da origen a la hipótesis del papel que juega la RI como participante en el incremento de la incidencia de cáncer<sup>12</sup>. En cuanto a la asociación de la RI y el riesgo de muerte aumentado después del cáncer de mama, se relaciona con la influencia de la RI en el incremento del riesgo de DM, hipertensión arterial sistémica, enfermedad coronaria, deterioro cognitivo y cáncer en general<sup>12</sup>.

### Impacto de la resistencia a la insulina en los lípidos y el riesgo cardiovascular

En diversos estudios se ha demostrado el impacto deletéreo que tiene la posmenopausia en el colesterol total, el colesterol de baja densidad, los triglicéridos y la relación triglicéridos/colesterol de alta densidad cuando se comparan los resultados con población premenopáusica<sup>13</sup>. Sin embargo, no sólo el estatus de la menopausia influye en el perfil lipídico, pues también se ha demostrado que las mujeres premenopáusicas que tienen RI cuando se comparan con mujeres posmenopáusicas sin RI muestran un perfil de lípidos adverso. Así pues, conociendo la influencia que tiene la dislipidemia más la RI para el desarrollo del síndrome metabólico y, por lo tanto, de incremento en el riesgo cardiovascular, es total evaluar y tratar la RI en mujeres con premenopausia o posmenopausia<sup>13</sup>.

### Resistencia a la insulina y enfermedad de Alzheimer

La disminución del metabolismo de la insulina en el cerebro se inicia 10 años antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer (EA); por ello se ha señalado al metabolismo energético anormal como un inductor de demencia. De acuerdo a

las publicaciones de Whitehall en el Reino Unido, que en uno de sus estudios evaluó a 5,653 pacientes, la memoria disminuye un 45% más rápido, la capacidad de juicio racional un 29% más rápido y la habilidad cognitiva global para evaluar múltiples funciones cognitivas un 24% más rápido en pacientes con DM. El cerebro utiliza 6-7 g/100 mg de glucosa por minuto, lo que equivale de 120 a 130 g por día. Se ha descrito que la RI no reduce la llegada de glucosa al cerebro, pero sí afecta a la actividad sináptica. La enolasa es una enzima que participa en el metabolismo de la glucosa y convierte el 2-fosfoglicerato en fosfoenolpiruvato en la vía de la glicólisis; interesantemente la actividad de la enolasa se encuentra aumentada en el inicio de la EA y cuando la enfermedad ya está establecida, se ha sugerido que su incremento es un proceso adaptativo para descomponer la glucosa y que actúe como fuente de energía ante una insuficiencia de glucosa. En la EA se ha considerado la elevación de la enolasa como un signo de metabolismo cerebral anormal y una referencia para eliminar las placas de beta amiloide<sup>14</sup>.

### **Síndrome de ovario poliquístico en la menopausia**

En la actualidad se sabe que las mujeres con SOP en la posmenopausia tienen un mayor índice de andrógenos libres pero menor FSH y SHBG que los controles. La obesidad, particularmente la de origen visceral, la RI (DM tipo 2) y los niveles de andrógenos persistentemente elevados durante la menopausia se han propuesto como los principales mecanismos para la aparición de un perfil metabólico desfavorable para un riesgo cardiovascular más tarde en la vida de la mujer, incluyendo enfermedad arterial subclínica, incremento del grosor de la íntima media carotídea y disfunción endotelial. Dependiendo de la serie y el autor que se revise hay variaciones en la prevalencia de RI en mujeres en la menopausia; con SOP, en términos generales, se calcula que es del 40 al 50%<sup>16</sup>.

### **ABORDAJE TERAPÉUTICO**

El tratamiento de la RI tiene como objetivo no sólo disminuir la RI, sino también evitar las comorbilidades que a mediano y largo plazo conlleva este desorden endocrino (ya se han citado con anterioridad). Por lo tanto, pensar que un solo fármaco puede contribuir a este beneficio es erróneo. El tratamiento idealmente debe incluir:

- Cambios en el estilo de vida: abandono del hábito tabáquico, realización de actividad física, alimentación apropiada y, lo más importante, entender la enfermedad y sus consecuencias para poder actuar.
- Psicoterapia: existen múltiples publicaciones que demuestran que cuando los cambios en el estilo de vida se acompañan de psicoterapia (especialmente para lograr una pérdida ponderal, que es clave en el tratamiento de la RI), los resultados son mucho mejores que únicamente con modificar la dieta y realizar actividad física.
- Tratamiento de las comorbilidades existentes: se hace referencia en este apartado al uso de antihipertensivos, levotiroxina y/o triyodotironina e hipolipemiantes (cuando estén indicados, de acuerdo con las guías de la Asociación Americana de Cardiología y en función del riesgo cardiovascular de la mujer en la menopausia).
- Análogos de los GLP-1.
- Cirugía bariátrica cuando esté indicada.
- Sensibilizantes de la insulina.

A continuación, se hace referencia a lo que hoy está reportado en la literatura médica en relación con algunos de estos apartados:



- Cambios en el estilo de vida: sin lugar a dudas, constituye la piedra angular en el tratamiento e, independientemente de que se utilicen algunas otras opciones farmacológicas, los resultados serán mejores y se darán en un menor tiempo si se acompañan de cambios en el estilo de vida.
- Abandono del hábito tabáquico: el tabaquismo es un estilo de vida que directa o indirectamente afecta a la RI. La cotinina es el principal metabolito de la nicotina presente en la orina, la sangre y el cabello y se considera un muy buen marcador de exposición a la nicotina en fumadores activos. Cho, et al. demostraron, en la evaluación de 4,043 pacientes usando el índice de triglicéridos/glucosa para determinar la RI y midiendo la cotinina, que hay una dosis respuesta entre el tabaquismo y la RI, tal como se había demostrado en otros estudios utilizando otros marcadores para la RI y para demostrar el hábito tabáquico. Así pues, independientemente de los efectos ya conocidos del tabaquismo para inducir una inflamación crónica y de su participación en la inducción de distintos cánceres, también contribuye, por los factores expuestos, al incremento de la RI, de ahí la relevancia de suspenderlo. También se ha demostrado que después de suspender el tabaquismo estos eventos endocrinos y metabólicos inducidos van desapareciendo<sup>18</sup>.
- Mejorar la alimentación (dieta dirigida a disminuir la RI): es bien sabido que la mejor contribución terapéutica para mejorar la RI es una alimentación adecuada. En la revisión realizada por Gołabek, et al. se recomienda preferir los carbohidratos simples a los complejos, evitar la ingesta de jugos y bebidas endulzadas con edulcorantes, así como la comida rápida o industrializada, escoger la ingesta de frutas frescas, no abusar de los productos lácteos y elegir el aporte de fibra proveniente de verduras y frutas frescas; al parecer, el alcohol no incrementa el estado de RI. Los datos no son concluyentes con respecto al tipo de dieta, pero al comparar la dieta Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) y la mediterránea la primera ha demostrado mejorar los parámetros de perfil de lípidos y algunos esteroides sexuales en pacientes en transición a la menopausia y SOP más que la dieta mediterránea, pero en pacientes sólo con RI sin antecedentes de SOP la dieta mediterránea ha generado mejores resultados en la RI. Lo ideal es sensibilizar a las pacientes sobre la relevancia de modificar su alimentación, preferentemente con la asesoría de un experto en nutrición y trastornos metabólicos, haciendo énfasis en que el objetivo primordial no es necesariamente la pérdida ponderal, sino la recuperación metabólica<sup>19</sup>, y la pérdida ponderal llegará como consecuencia.
- Actividad física: uno de los factores que mayormente contribuye al incremento ponderal en las mujeres en la posmenopausia, independientemente de que cursen con RI o no, es la disminución de la actividad física, especialmente la de alto impacto. En distintas revisiones se ha demostrado que la realización de ejercicio impacta favorablemente en la masa muscular, la masa ósea, el estado de ánimo y la salud cardiometabólica, de ahí que el ejercicio deba formar parte de la estrategia terapéutica de las mujeres posmenopáusicas con RI con o sin obesidad. La recomendación es sugerir al menos 150 min a la semana, aunque, para fines de mejorar el perfil de lípidos, la secreción de insulina y la disminución de la grasa intraabdominal, la recomendación es de 300 min a la semana y 150 min semanales como ejercicio de mantenimiento. Idealmente la paciente debe acompañar su entrenamiento con la asesoría de un entrenador experto que, de acuerdo al tiempo de la mujer sin realizar actividad física, a las comorbilidades que pueden condicionar ciertas limitantes (obesidad, osteoporosis)

y al tiempo de que disponga para su entrenamiento semanal, le asesore para establecer dicho entrenamiento semanal. Los entrenamientos de resistencia y de alta intensidad generan muy buenos resultados para la pérdida ponderal, lo que conlleva una pérdida de tejido graso y una mejoría del perfil lipídico. También se ha demostrado que el ejercicio funcional con bandas de resistencia, acompañado de ejercicios de agilidad y balance, mejora significativamente la composición corporal en mujeres en la posmenopausia, reduciendo el peso y los depósitos de grasa, aumentando la masa muscular y disminuyendo la RI y el riesgo de padecer síndrome metabólico<sup>20</sup>.

- Sensibilizantes de la insulina: la metformina es una biguanida que en múltiples ensayos clínicos ha demostrado su eficacia y seguridad para el tratamiento de la RI, incluyendo las pacientes con DM tipo 2. Ejerce su efecto clínico para disminuir la glucosa principalmente por su capacidad de inhibir la producción de glucosa endógena. En distintos estudios preclínicos se indica que la metformina probablemente inhiba la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa hepática, que deteriora la gluconeogénesis inducida por el glicerol, aumentando el estado redox citosólico e induciendo una disminución de la lactato-deshidrogenasa. Por ello uno de los efectos esperados es la acidosis láctica, efecto secundario que también se ha observado con otras biguanidas.
- Tiazolidinedionas: para el tratamiento del síndrome metabólico y los estados de RI la rosiglitazona, después de un tratamiento de un año, ha demostrado reducir el índice HOMA como marcador de RI hasta en el 25%. Los mejores resultados se han reportado con el uso de pioglitazona (reducción de la RI hasta en un 50%).
- Mioinositol: existen múltiples publicaciones sobre los beneficios de los inositoles (mioinositol y delta-quirositol) para mejorar la sensibilidad a la insulina. La mayoría de esos estudios están dirigidos a mujeres con SOP, en las que también se ha demostrado una mejoría de la función ovárica y en el perfil de lípidos y una reducción en los niveles de testosterona total y delta-4-androstenediona. En un estudio realizado por Giordano, et al. en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico se demostró eficacia terapéutica con una mejoría de la tensión arterial sistólica y diastólica del 11%, una reducción en el índice HOMA del 75%, una disminución de los triglicéridos del 20% y una mejoría en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad del 22% con el uso de mioinositol 2 g dos veces al día, aunado a una dieta, con el propósito de reducir la RI durante un periodo de seis meses<sup>21</sup>. En la revisión de Croze, et al. se demuestra la superioridad del mioinositol sobre la rosiglitazona, mas no sobre la pioglitazona, en la reducción de los triglicéridos en mujeres con síndrome metabólico, usando la misma dosis de 2 g dos veces al día; en la misma revisión se menciona la superioridad del mioinositol para reducir la insulina y, por lo tanto, la RI<sup>22</sup>.

## CONCLUSIONES

La RI puede aparecer en la transición a la menopausia y la posmenopausia secundaria al déficit estrogénico y su efecto en la célula beta pancreática, pero también de forma secundaria al envejecimiento que acompaña a la menopausia, a las comorbilidades presentes en esta etapa de la vida de las mujeres y a malos hábitos de vida, incrementando el riesgo cardiovascular por un aumento de la grasa visceral, un perfil de lípidos aterogénico, un estado proinflamatorio sistémico y un riesgo aumentado para DM tipo 2 e hipertensión arterial.

Es obligado que todos los médicos que evalúan a mujeres en la etapa de la menopausia piensen en esta entidad clínica y la busquen de manera dirigida en la exploración física y con los estudios de laboratorio y gabinete necesarios para informar a la paciente sobre la necesidad de aplicar algunas de las sugerencias terapéuticas ya citadas, participando con esta intervención en mejorar la calidad de vida y disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares en la mujer, que en la actualidad constituyen la primera causa de muerte en la mujer en el mundo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Legorreta D, Montañó JA, Hernández I, Salinas C, Hernández-Bueno JA; AMEC Research Committee. Age at menopause, motives for consultation and symptoms reported by 40–59-year-old Mexican women. *Climacteric*. 2013;16(4):417-25.
2. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34:211-27.
3. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, et al. Menopause. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:15004.
4. Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M, Brandi ML, Cano A, Collins P, et al. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int*. 2020;31:2271-86.
5. Gabet A, Danchin N, Juillièrè Y, Oliè V. Acute coronary syndrome in women: rising hospitalizations in middle-aged French women, 2004–14. *Eur Heart J*. 2017;38:1060-5.
6. Pu D, Tan R, Yu Q, Wu J. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. *Climacteric*. 2017;20:583-91.
7. Ainslie DA, Morris MJ, Wittert G, Turnbull H, Proietto J, Thorburn AW. Estrogen deficiency causes central leptin insensitivity and increased hypothalamic neuropeptide Y. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1680-8.
8. Baron AD. Cardiovascular actions of insulin in humans. Implications for insulin sensitivity and vascular tone. *Clin Endocrinol Metab*. 1993;7:961-87.
9. Park SK, Harlow SD, Zheng H, Karvonen-Gutierrez C, Thurston RC, Ruppert K, et al. Association between changes in oestradiol and follicle-stimulating hormone levels during the menopausal transition and risk of diabetes. *Diabet Med*. 2017;34:531-8.
10. Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, Gkekas NK, Kosmidou N, Siolos P, et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019;180:41-50.
11. Fenton A. Weight, shape and body composition, changes at menopause. *J Milk Life Health*. 2021;12:187-92.
12. Pan K, Chlebowski RT, Mortimer JE, Gunter MJ, Rohan T, Vitolins MZ, et al. Insulin Resistance and Breast Cancer Incidence and Mortality in Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative. *Cancer*. 2020;126:3638-47.
13. Kirtikar U, Kajale N, Patwardhan V, Khadilkar V, Khadilkar AV. Cardiometabolic risk in pre- and post-menopausal women with special reference to insulin resistance: A cross-sectional study. *J Midlife Health*. 2020;11:22-6.
14. Yoon JH, Hwang J, Son SU, Choi J, You SW, Park H, et al. How Can Insulin Resistance Cause Alzheimer's Disease? *Int J Mol Sci*. 2023;24:3506.
15. Gorimanipalli B, Khamar P, Sethu S, Shetty R. Hormones and dry eye disease. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71:1276-84.
16. Stachowiak G, Pertyński T, Pertyńska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause. *Prz Menopauzalny*. 2015;14:59-64.
17. Marušić M, Paić M, Knobloch M, Liberati Pršo AM. NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:6613827.
18. Cho SH, Jeong SH, Shin J, Park S, Jang S. Short-term smoking increases the risk of insulin resistance. *Sci Rep*. 2022;12(1):3550.
19. Gołabek K, Regulska-Ilow B. Dietary support in insulinresistance: An overview of current scientific reports. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(11):1577-85.
20. Marsh ML, Oliveira MN, Vieira-Potter VJ. Adipocyte Metabolism and Health after the Menopause: The Role of Exercise. *Nutrients*. 2023;15(2):444.
21. Giordano D, Corrado F, Santamaria A, Quattrone S, Pintaudi B, Di Benedetto A, et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2011;18(1):102-4.
22. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013;95:1811-27.

# Innovación en el tratamiento de la resistencia a la insulina

Dr. Enrique Reyes Muñoz

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina (RI) se describe como una respuesta fisiológica deficiente a la estimulación de la insulina a células objetivo, principalmente aquéllas en el hígado, el músculo y el tejido adiposo<sup>1</sup>. A un nivel normal de insulina en plasma, los tejidos blanco son incapaces de montar una respuesta coordinada para reducir la glucosa, lo que implica la supresión de la producción endógena de glucosa, la supresión de la lipólisis, la absorción celular de glucosa plasmática disponible y la síntesis neta de glucógeno<sup>2</sup>. La RI es un estado en el que se necesitan concentraciones de insulina más altas para una respuesta normal, lo que conduce directamente a hiperinsulinemia y alteración en la tolerancia a la glucosa<sup>3</sup>. Las características principales de la fisiopatología de la RI son la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo, la alteración de la absorción de glucosa por el músculo y la inhibición de la gluconeogénesis en el hígado<sup>3</sup>. Los mecanismos celulares para la RI que se cree que son independientes de la lipotoxicidad incluyen el estrés del retículo endoplásmico y la respuesta de proteína desplegada, intermediarios reactivos de oxígeno que actúan en varios compartimentos subcelulares y la competencia por sustratos entre la glucosa y los ácidos grasos<sup>2</sup>.

Con la creciente prevalencia de obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) se requiere la evaluación de la RI para permitir la prevención y el tratamiento estratificados<sup>4</sup>. La RI puede vincularse a un grupo de enfermedades que incluyen síndrome metabólico, obesidad, DM2, enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedades cardiovasculares y síndrome de ovario poliquístico (SOP), entre otras<sup>3</sup>.

En el presente capítulo se resumen las intervenciones que se han utilizado como una forma efectiva para mejorar la sensibilidad a la insulina, entre ellas cambios en el estilo de vida, suplementos y fármacos.

## FISIOPATOLOGÍA Y FUNDAMENTOS TERAPÉUTICOS EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La RI está causada por una combinación de factores genéticos y ambientales y se asocia con anomalías metabólicas entrelazadas, que incluyen obesidad, hiperinsulinemia, hiperglucemia e hiperlipidemia<sup>3</sup>. Estudios genéticos y bioquímicos recientes sugieren un papel clave del tejido adiposo en el desarrollo de la RI, potencialmente por la liberación de lípidos y otros factores circulantes que promueven la RI en otros

órganos. Estos factores extracelulares perturban la concentración intracelular de una variedad de intermediarios, incluyendo la ceramida y otros lípidos, lo que provoca defectos en la capacidad de respuesta de las células a la insulina<sup>3</sup>. Dichos intermediarios pueden causar RI al inhibir uno o más de los receptores proximales componentes en la cascada de señalización (receptor de insulina, sustrato del receptor de insulina [IRS] o proteínas Akt)<sup>3</sup>. Actualmente existe evidencia que apoya que la RI es un trastorno heterogéneo que puede surgir de forma variable en diferentes tejidos metabólicos y que el mecanismo de este efecto probablemente implica una vía unificada de RI que afecta a un paso distal en la vía de acción de la insulina que está más estrechamente relacionado con el proceso biológico de respuesta terminal<sup>3</sup>.

Las funciones fisiológicas de la insulina incluyen la estimulación de glucosa, su absorción y utilización, promoción de la lipogénesis, inhibición de la gluconeogénesis, glucogenólisis, y la prevención de la degradación de proteínas y lipólisis<sup>3</sup>. Las acciones de la insulina comienzan con la unión a las subunidades del receptor de insulina, que posteriormente conduce a la autofosforilación del receptor y a la fosforilación de IRS. Se han descrito dos vías celulares posreceptores principales: la vía del fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3K), que resulta en la activación de la proteína cinasa B (PKB), también conocida como Akt, que recluta el transportador de glucosa 4 (GLUT-4) a la membrana plasmática para facilitar la absorción de glucosa en la célula, y la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP-K). Cada una de estas vías confiere diferentes funciones celulares a la insulina<sup>3-5</sup>. La vía PI3K regula el metabolismo intermedio celular, mientras que la vía MAP-K controla los procesos de crecimiento y las mitosis<sup>5</sup>.

La proteína Akt activada participa en las funciones metabólicas de la insulina principalmente a través de tres formas marcadas:

- La translocación de GLUT, especialmente GLUT-4, sirve como transportador principal en el musculo esquelético y los adipocitos<sup>6</sup>.
- La glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3) es una cinasa clave implicada en el metabolismo de la glucosa hepática, que inhibe la actividad de la glucosa sintasa mediante la fosforilación<sup>7</sup>. La expresión de GSK3b aumenta en los tejidos resistentes a la insulina de ratones ancianos y obesos, lo que indica la función recíproca de GSK3 y Akt/PKB.
- Una conocida teoría plantea que la obesidad está estrechamente relacionada con el proceso patológico de RI en todo el cuerpo<sup>6</sup>.

## OPCIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A LA INSULINA

El estándar de oro para medir la RI es el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico; sin embargo, la aplicación de esta técnica está limitada en la práctica clínica, por lo que se han desarrollado índices sustitutos clínicamente útiles para medir la RI, como modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR), el índice de control cuantitativo de la sensibilidad a la insulina (QUICKI), el índice de triglicéridos y glucosa (TyG) y el índice de Matsuda<sup>8</sup>. De todos estos índices, el HOMA-IR se utiliza frecuentemente en la práctica clínica, y su correlación con el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico va del 73 al 88%<sup>8</sup>. Asimismo, en varios estudios se ha demostrado que el índice TyG también se puede utilizar en la práctica clínica porque es más sencillo de realizar<sup>8</sup>. El índice HOMA-IR se calcula con la siguiente fórmula: glucosa en ayunas (mg/dl) × insulina en ayunas (mUI/l)/405. En un estudio en población mexicana sana se determinó como punto de corte para el diagnóstico de RI un HOMA-IR > 2.5, que coincide con lo reportado previamente para población general mexicana; sin embargo, en

el primer trimestre del embarazo el punto de corte es un HOMA-IR > 1.6<sup>9</sup>. El índice TyG se calcula usando la siguiente ecuación:  $\text{Ln}(\text{triglicéridos en ayunas [mg/dl]} \times \text{glucosa en ayunas [mg/dl]}/2)$ . No existe un punto de corte universal para el índice TyG, pero se ha propuesto utilizar el punto de corte > 8.6 como criterio para definir RI<sup>8</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

### Cambios en el estilo de vida

El ejercicio físico y la reducción del sobrepeso son las medidas más importantes para mejorar la RI. Idealmente deben implementarse en el contexto de un equipo de salud multidisciplinario (médico, nutriólogo y entrenador o profesor de educación física)<sup>10</sup>.

En los estudios de *Diabetes Prevention Program*, un programa de modificación del estilo de vida y al menos 150 min de actividad física por semana con el objetivo de perder al menos un 7% de peso, disminuyó el riesgo de desarrollo de DM2 en individuos prediabéticos con RI en aproximadamente el 58% comparado con placebo durante un seguimiento promedio de 3 años<sup>11</sup>, y en el seguimiento a 10 años el grupo con cambios en el estilo de vida mostró una reducción del 38% en la incidencia de DM2 en comparación con placebo<sup>12</sup>. Esta eficacia puede ser menor en la práctica clínica dada la baja adherencia a mediano y largo plazo.

Las recomendaciones nutricionales en pacientes con RI están dirigidas a la corrección del sobrepeso. Se recomienda una pérdida mínima del 5-7% del peso corporal<sup>10,11</sup>. Debe indicarse una dieta balanceada normocalórica o hipocalórica (restricción de 500 a 1,000 kcal/día de los requerimientos energéticos), dependiendo del estado nutricional del sujeto, con una reducción del aporte de grasas saturadas y productos industrializados y un aumento de grasas monoinsaturadas y fibra dietética<sup>10</sup>.

El ejercicio cumple un rol fundamental mejorando la RI por dos mecanismos. Restablece la cascada de la señal insulínica al disminuir el efecto deletéreo de los lípidos intramusculares mejorando la oxidación de grasas intramusculares. El segundo mecanismo es mediado por la contracción muscular con la activación de *activated protein kinase* (AMPK)<sup>10</sup>. Ambos mecanismos favorecen la translocación del transportador específico de glucosa GLUT-4<sup>10</sup>.

La mayoría de las guías científicas recomiendan al menos 150 min por semana de ejercicio aeróbico moderado combinado con tres sesiones semanales de ejercicios de resistencia a la fuerza muscular. Si bien el ejercicio es crucial para perder peso, un enfoque combinado de ejercicio y dieta con restricción energética ofrece mejores resultados<sup>13</sup>.

En un metaanálisis reciente que ha incluido estudios clínicos aleatorizados que compararon directamente las intervenciones de tratamiento con metformina y cambios en el estilo de vida para prevenir el desarrollo de DM2 en población adulta con alto riesgo éstos disminuyeron un 25% la incidencia de DM2 en comparación con metformina en un rango de tiempo de 6 meses a 3 años ([riesgo relativo [RR]: 0.75; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.60-0.92)<sup>14</sup>.

### Sensibilizadores a la insulina

#### *Metformina*

Es una biguanida que aumenta los niveles de AMPK, disminuye la gluconeogénesis inhibiendo la deshidrogenasa de glicerofosfato en la mitocondria y aumentando la captación muscular, disminuye los niveles y el recambio de ácidos grasos libres y reduce obesidad visceral y el nivel de triglicéridos plasmáticos<sup>6</sup>. La metformina mejora la sensibilidad a la insulina, aumentando la translocación de GLUT-1 y GLUT-4 a la membrana celular activando la vía de señalización de AMPK<sup>15</sup>.

La metformina es el sensibilizador de insulina más estudiado en el SOP y la RI. En numerosos estudios se ha demostrado que la metformina no sólo reduce el peso y los trastornos del metabolismo, sino que también corrige los patrones menstruales, restaura la ovulación e incluso mejora las posibilidades de embarazo<sup>15</sup>. Las pautas basadas en evidencia recomiendan el uso de metformina en mujeres obesas y resistentes a la insulina con SOP para controlar el peso y los trastornos metabólicos, junto con cambios en el estilo de vida<sup>15,16</sup>.

En un metaanálisis publicado en 2023 que incluyó 17 estudios clínicos aleatorizados (ECAs), con un tamaño de muestra total de 30,474 participantes, en la evaluación de los efectos de la metformina en la prediabetes se demostró una reducción significativa en el riesgo de progresar a DM2 con una *odds ratio* combinada de 0.65 (IC 95%: 0.53-0.80), lo que indicó una probabilidad un 35% menor de desarrollar DM2 entre las personas con prediabetes que recibieron intervenciones con metformina en comparación con los grupos de control<sup>4,17</sup>.

La dosis utilizada de metformina es de 850 mg cada 8-12 h o una dosis mínima de 1,500 mg al día. Si bien la metformina ha mostrado una efectividad aceptable en el SOP y en la prediabetes, su uso puede verse limitado por sus efectos secundarios; los principales son los problemas gastrointestinales<sup>2</sup>.

### **Inositoles**

El mioinositol es un isómero del inositol, un carbohidrato simple, que se encuentra comúnmente en los cereales, el maíz y las legumbres, se utiliza para la formación de los fosfatidil inositoles incorporados en la membrana celular y está implicado en la regulación de la vía de señalización de la insulina, hormona foliculo estimulante (FSH), hormona estimulante de tiroides (TSH) y, en general, de las hormonas proteicas que utilizan como segundo mensajero el inositol trifosfato<sup>13,18-22</sup>. El mioinositol y sus derivados tienen muchas funciones en diferentes grupos taxonómicos, incluyendo la regulación de la permeabilidad del canal iónico, el flujo metabólico, los niveles de fosfato, la señalización de insulina, la transcripción y exportación de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), la traducción, la respuesta al estrés y el desarrollo embrionario<sup>22</sup>.

En 2023 se publicó un metaanálisis que incluyó 26 estudios clínicos aleatorizados (ECAs), con 1,691 pacientes, en el que se observó que en las mujeres con SOP tratadas con inositoles versus placebo o metformina, particularmente con mioinositol, mejoraron los ciclos menstruales, disminuyeron el índice de masa corporal (IMC), la testosterona libre, la testosterona total, la androstenediona, la glucosa y el área bajo la curva de insulina, y hubo un incremento de globulina fijadora de hormonas sexuales. Se concluyó que el inositol es un tratamiento eficaz y seguro en el SOP<sup>23</sup>.

Otro metaanálisis de 2024 sobre el uso de inositoles en el SOP reportó que la evidencia sugiere beneficios del mioinositol o del  $\delta$ -quiuroinositol (DCI) para las alteraciones metabólicas y beneficios potenciales para la ovulación, asimismo, el mioinositol causa menos eventos adversos gastrointestinales que la metformina<sup>24</sup>.

Respecto a la combinación en mujeres con SOP, se recomienda la de mioinositol y DCI en una proporción de 40:1<sup>21-23</sup>. Si bien se han analizado otras proporciones, éstas no tienen un fundamento científico<sup>21-23</sup>; en cambio, la proporción 40:1, que puede parecer arbitraria, en realidad es similar a la proporción plasmática reportada en mujeres sanas<sup>13,21</sup>; lo que respalda su suplementación para restaurar las concentraciones fisiológicas de mioinositol/DCI<sup>13,21-23</sup>.

Si bien existe evidencia de los beneficios de la combinación de mioinositol más DCI, la validez de la relación mioinositol y DCI de 40:1 debe dilucidarse y respaldarse en mayor medida con ensayos clínicos a gran escala y estudios farmacocinéticos<sup>13,21</sup>.



**Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos del mioinositol en cápsulas de gelatina blanda 600 mg versus mioinositol en polvo 2 g**

Parámetro	Mioinositol cápsulas de gelatina blanda 600 mg	Mioinositol polvo 2 g	Valor de p
Concentración máxima ( $\mu\text{mol/l}$ )	31.5 + 3.2	36.3 + 3.2	NS
Tiempo para concentración máxima (min)	180 + 6	183 + 10	NS
Área bajo la curva (0-1,440 min)	34,809.5 +5,509.3	37,452 + 5,219.9	NS

Adaptado de Carlomagno, et al.<sup>27</sup>.

Diferentes autores han demostrado el rol del mioinositol en el embarazo por su acción en la reducción de la hiperglucemia y la prevención de diabetes *mellitus* gestacional (DMG)<sup>18-20</sup>.

En una revisión sistemática reciente publicada en la biblioteca Cochrane<sup>25</sup> en la que se ha evaluado si la suplementación dietética prenatal con mioinositol es segura y eficaz para la madre y el feto en la prevención de la DMG se han incluido siete estudios clínicos aleatorizados y se ha mostrado que la suplementación dietética prenatal con mioinositol durante el embarazo puede reducir la incidencia de DMG, trastornos hipertensivos del embarazo y parto pretérmino<sup>25</sup>. La dosis utilizada en cuatro de los estudios clínicos aleatorizados fue de 4 g de mioinositol en polvo más 400  $\mu\text{g}$  de ácido fólico al día, en dosis divididas (2 g de mioinositol más 200  $\mu\text{g}$  de ácido fólico dos veces al día)<sup>25,26</sup>.

En un estudio se comparó el perfil farmacocinético de la administración de una dosis de mioinositol en cápsulas de gelatina blanda de 600 mg versus polvo 2 g (Tablas 1 y 2) y se observó que la concentración máxima ocurría a los 180 min en ambas presentaciones y fue de  $31.2 \pm 3.2$  versus  $36.3 \pm 3.2$   $\mu\text{mol/l}$ , sin diferencias estadísticamente significativas, lo cual demostró la bioequivalencia entre 600 mg de mioinositol en cápsulas de gelatina blanda y 2 g de mioinositol en polvo<sup>27</sup>.

La administración oral combinada de  $\alpha$ -lactoalbúmina y mioinositol en sujetos sanos incrementa la concentración plasmática de mioinositol en comparación con la administración de mioinositol solo. En un estudio realizado en voluntarios sanos en el que los participantes recibieron una sola dosis oral de mioinositol se observó que la biodisponibilidad del mioinositol se vio modificada por la administración concomitante de  $\alpha$ -lactoalbúmina<sup>28</sup>. Aunque la concentración máxima de mioinositol a los 180 min fue similar para ambos tratamientos, la administración de  $\alpha$ -lactoalbúmina con mioinositol en una sola dosis aumentó significativamente las concentraciones plasmáticas de mioinositol en un 30% en comparación con la administración sola<sup>28</sup>. Asimismo, estudios *in vitro* mostraron que la absorción de mioinositol en células Caco-2 mejoraba en presencia de  $\alpha$ -lactoalbúmina digerida, y este cambio se asoció con un aumento en la permeabilidad de las uniones estrechas<sup>28</sup>.

Existen muy pocos estudios que hayan evaluado la efectividad del mioinositol como adyuvante en el tratamiento de mujeres con DMG. En 2021 se publicó el primer estudio clínico aleatorizado que evaluó el efecto de la administración de mioinositol más  $\alpha$ -lactoalbúmina más ácido fólico versus un grupo de control suplementado sólo con ácido fólico; hubo 60 mujeres con diagnóstico de DMG en cada grupo<sup>29</sup>. Después de dos meses, en el grupo tratado se mostró una reducción significativa en la RI



**Tabla 2. Intervenciones con fármacos y suplementos basadas en evidencia para disminuir la RI**

Intervención	Dosis recomendada	Ventajas	Desventajas
Metformina	2-2.5 g/día	Mayor evidencia disponible Efectiva para disminuir glucosa, insulina HOMA-IR Perfil de andrógenos	Discontinuación del tratamiento por efectos adversos gastrointestinales No previene la DMG
Mioinositol	2 g en polvo o 600 mg en cápsulas de gelatina blanda cada 12 h	No tiene efectos adversos Igual de efectivo que la metformina para cambios en el perfil androgénico y metabólico (HOMA-IR, glucosa e insulina, triglicéridos) En embarazo, prevención de DMG, trastornos hipertensivos y nacimiento pretérmino	La evidencia es débil No hay estudios a largo plazo
Mioinositol + DCI	Relación 40:1	Evidencia limitada Mejora ciclos irregulares, ovulación, glucosa e insulina, RI	No ha demostrado efectividad para disminuir el riesgo de DMG
Tiazolidinedionas	Pioglitazona 15-30 mg cada 24 h Rosiglitazona 2-4 mg cada 24 h	Disminuyen la RI hepática y periférica a través de la activación del receptor hormonal nuclear PPAR-γ. Mejoran hiperglucemia, dislipidemia, regularidad del ciclo menstrual, ovulación y disminución de andrógenos en mujeres con SOP	Efectos secundarios, como aumento de peso, edema periférico e incluso insuficiencia cardíaca
Análogos de GLP-1	Liraglutida 3 mg cada 24 h Semaglutida 2 mg/semana	Mejoran la RI en forma indirecta al lograr una pérdida de peso del 8-15% respecto al peso inicial	Efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento o diarreas) Costo del tratamiento
Fentermina + topiramato	Fentermina 15-30 mg + topiramato 50-100 mg cada 24 h	Mejoran la RI en forma indirecta al lograr una pérdida de peso del 8-12% respecto al peso inicial	Efectos adversos gastrointestinales

(valores de HOMA:  $3.1 \pm 1.4$  vs.  $6.1 \pm 3.4$ ;  $p = 0.0002$ ) y el crecimiento fetal (percentiles de circunferencia abdominal:  $54.9 \pm 23.5$  vs.  $67.5 \pm 22.6$ ;  $p = 0.006$ )<sup>29</sup>. Entre los resultados clínicos, se evidenció una disminución significativa en la tasa de mujeres que necesitaron tratamiento adicional con insulina (6.7 vs. 20.3%;  $p = 0.03$ ) y de parto prematuro (0 vs. 15.2%;  $p = 0.007$ )<sup>29</sup>. Dicho estudio clínico aleatorizado confirmó los hallazgos de dos estudios anteriores similares en los que se redujeron la RI<sup>26</sup> y el número de mujeres que requirieron insulina<sup>30</sup>.

### **Tiazolidinedionas**

Las tiazolidinedionas son agonistas de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos gamma (PPAR- $\gamma$ ) que promueven el almacenamiento de ácidos grasos libres, reduciendo la acumulación ectópica de lípidos; también inhiben la producción de citocinas proinflamatorias, desencadenan la liberación de adiponectina y reducen los niveles de glucosa en ayunas y la RI hepática de manera similar a la metformina, pero sólo las tiazolidinedionas mejoran la captación de glucosa mediada por insulina. Sin embargo, se deben considerar sus efectos secundarios, como aumento del peso corporal, edema, eventos cardiovasculares y fracturas óseas atípicas<sup>4</sup> (Tabla 2).

### **Agonistas del receptor de péptido glucagonoide 1 (GLP-1)**

Los agonistas del receptor de péptido glucagonoide 1 (GLP-1) aumentan la secreción de insulina dependiente de las comidas, pero también median la saciedad en el hipotálamo, lo que resulta en una reducción del peso corporal y una mejor sensibilidad a la insulina en personas con DM2 y una mejora de la hiperglucemia, que se acompaña de una mejor función de las células  $\beta$  y la RI<sup>4</sup> (Tabla 2).

### **Agentes antiobesidad**

Los fármacos antiobesidad disminuyen la RI en forma indirecta con la pérdida de peso, por una disminución adipocitaria y del estado proinflamatorio<sup>4</sup>. Una revisión sistemática reciente que incluyó 143 ensayos elegibles con 49,810 participantes concluyó con una evidencia de certeza de alta a moderada que la combinación de fentermina-topiramato es la más eficaz para reducir el peso (cambio porcentual de peso corporal de -7.97%; IC 95%: de -9.28 a -6.66%), seguida de los agonistas del receptor de GLP-1 (cambio porcentual de peso corporal de -5,76%; IC 95%: de -6.30 a -5.21%)<sup>31</sup>. Asimismo, la fentermina-topiramato y los agonistas del receptor de GLP-1 se asociaron con un aumento de eventos adversos que condujeron a la discontinuación del medicamento<sup>31</sup>. En un análisis *post hoc*, la semaglutida, un agonista del receptor GLP-1, mostró beneficios sustancialmente mayores que otros medicamentos con un riesgo similar de eventos adversos (cambio porcentual del peso corporal de -11.41, IC 95%: de -12.54 a -10.27%)<sup>31</sup> (Tabla 2).

## **CONCLUSIONES**

La RI se asocia con el desarrollo de enfermedades como síndrome metabólico, obesidad, DM2, enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedades cardiovasculares y SOP. Es fundamental realizar intervenciones preventivas para disminuir la incidencia de dichas enfermedades, como cambios en el estilo de vida, inositoles, metformina o análogos de GLP-1.

El mioinositol es un suplemento que ha mostrado la misma efectividad que la metformina para disminuir la RI y parámetros androgénicos y metabólicos, principalmente en mujeres con SOP, con la ventaja de no tener efectos adversos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Wolosowicz M, Prokopiuk S, Kaminski TW. Recent Advances in the Treatment of Insulin Resistance Targeting Molecular and Metabolic Pathways: Fighting a Losing Battle? *Medicina (Kaunas)*. 2022;58:472.
2. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98:2133-223.
3. Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7:216.
4. Mastroianni L, Roden M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents. *Metabolism*. 2021;125:154892.

5. Barber TM, Kyrou I, Randeve HS, Weickert MO. Mechanisms of Insulin Resistance at the Crossroad of Obesity with Associated Metabolic Abnormalities and Cognitive Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2021;22:546.
6. Zhang Z, Liu H, Liu J. Akt activation: A potential strategy to ameliorate insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;156:107092.
7. Seo Y-H, Jung H-J, Shin H-T, Kim Y-M, Yim H, Chung H-Y, et al. Enhanced glycogenesis is involved in cellular senescence via GSK3/GS modulation. *Aging Cell.* 2008;7:894-907.
8. Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16:102581.
9. Reyes-Muñoz E, Martínez-Herrera EM, Ortega-González C, Arce-Sánchez L, Ávila-Carrasco A, Zamora-Escudero R. Valores de referencia de HOMA-IR y QUICKI durante el embarazo en mujeres mexicanas. *Ginecol Obstet Mex.* 2017;85(5):306-13.
10. Pollak F, Araya V, Lanas A, Sapunar J, Arrese M, Aylwin CG, et al. [Second Consensus of the Chilean Society of Endocrinology and Diabetes about insulin resistance]. *Rev Med Chil.* 2015;143:627-36.
11. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
12. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374:1677-86.
13. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus-An Overview. *Int J Mol Sci.* 2024;25:1882.
14. Mousavi SS, Namayandeh SM, Fallahzadeh H, Rahmanian M, Mollahosseini M. Comparing the effectiveness of metformin with lifestyle modification for the primary prevention of type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2023;23:198.
15. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res.* 2023;16:9.
16. Melin JM, Forslund M, Alesi SJ, Piltonen T, Romualdi D, Spritzer PM, et al. Effects of different insulin sensitizers in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2024;100:149-63.
17. Patel D, Ayesha IE, Monson NR, Klair N, Patel U, Saxena A, et al. The Effectiveness of Metformin in Diabetes Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2023;15:e46108.
18. Reyes-Muñoz E, Sosa SEY, Flores-Robles CM, Arce-Sánchez L, Martínez-Cruz N, Gutiérrez-Castrellón P. Suplementos nutricionales para prevención de diabetes mellitus gestacional: lecciones aprendidas basadas en la evidencia. *Gac Med Mex.* 2020;156:S43-S50.
19. Reyes-Muñoz E, Sosa SEY, Flores-Robles CM, Arce-Sánchez L, Martínez-Cruz N, Garduño-García G, et al. Uso de mioinositol más *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus rhamnosus* para la prevención de diabetes mellitus gestacional en mujeres mexicanas. *Gac Med Mex.* 2020;156:S51-S57.
20. Reyes-Muñoz E, Guardo FD, Ciebiera M, Kahramanoglu I, Sathyapalan T, Lin L-T, et al. Diet and Nutritional Interventions with the Special Role of Myo-Inositol in Gestational Diabetes Mellitus Management. An Evidence-Based Critical Appraisal. *Curr Pharm Des.* 2019;25:2467-73.
21. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzarri M, et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci.* 2021;22:10575.
22. Kiani AK, Paolacci S, Calogero AE, Cannarella R, Di Renzo GC, Gerli S, et al. From Myo-inositol to D-chiro-inositol molecular pathways. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25:2390-402.
23. Greff D, Juhász AE, Váncsa S, Váradi A, Sipos Z, Szinte J, et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023;21:10.
24. Fitz V, Graca S, Mahalingaiah S, Liu J, Lai L, Butt A, et al. Inositol for Polycystic Ovary Syndrome: a systematic review and meta-analysis to inform the 2023 update of the International Evidence-Based PCOS Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024:dgad762.
25. Motuhifonua SK, Lin L, Alsweller J, Crawford TJ, Crowther CA. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2:CD011507.
26. Corrado F, D'Anna R, Di Vieste G, Giordano D, Pintaudi B, Santamaria A, et al. The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diabet Med.* 2011;28:972-5.
27. Carlomagno G, De Grazia S, Unfer V, Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9:267-71.
28. Monastra G, Sambuy Y, Ferruzza S, Ferrari D, Ranaldi G. Alpha-lactalbumin Effect on Myo-inositol Intestinal Absorption: In vivo and In vitro. *Curr Drug Deliv.* 2018;15:1305-11.
29. D'Anna R, Corrado F, Lodo S, Gullo G, Giunta L, Di Benedetto A. Myoinositol plus  $\alpha$ -lactalbumin supplementation, insulin resistance and birth outcomes in women with gestational diabetes mellitus: a randomized, controlled study. *Sci Rep.* 2021;11:8866.
30. Lubin V, Shojai R, Darmon P, Cosson E. A pilot study of gestational diabetes mellitus not controlled by diet alone: First-line medical treatment with myoinositol may limit the need for insulin. *Diabetes Metab.* 2016;42:192-5.
31. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2024;403:e21-e31.



**PERMANYER**  
www.permanyer.com

© 2024 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
permayer@permayer.com

Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
mexico@permayer.com



www.permayer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISBN: 978-84-10072-48-0

Ref.: 10153AMEX241

#### Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevarsen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.



**Dr. Rubén Tlapanco Vargas**

**Dra. Lidia Arce Sánchez**

**Dr. Carlos Lauro Tercero Valdez Zúñiga**

**Dr. José Luis Elizarrarás Cendejas**

**Dra. Claudia Montserrat Flores Robles**

**Dr. Armando Miguel Roque Sánchez**

**Dra. Mónica Yazmín Olavarría Guadarrama**

**Dr. Enrique Reyes Muñoz**

**Dra. Nayeli Martínez Cruz**

**Dra. Imelda Hernández Marín**