

BUAP Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla. México.

SENSIBILIDAD A LA INSULINA Y SÍNDROME METABÓLICO

Blanca Guadalupe Baez Duarte^{1§}, *Irma Zamora Ginez*^{1§}, *Celso Cortés Romero*^{2£}, *Tania Bilbao Reboredo*^{1§}, *Jorge Cebada Ruíz*^{2¶}, *Salvador Galicia*^{2¥}, *Marcela Vélez Pliego*^{3§}.

RESUMEN

El Síndrome Metabólico (SM) es considerado un problema de salud pública a nivel mundial. La Diabetes tipo 2 (DT2) y las enfermedades cardiovasculares son dos de las complicaciones del SM que se encuentran dentro de las principales causas de muerte de la población en edad productiva. La comprensión de los mecanismos responsables del inicio y desarrollo del SM permitirá el diagnóstico temprano y el diseño de estrategias de prevención de las complicaciones. Se ha sugerido recientemente que el origen del SM es en realidad la consecuencia de la interacción entre los defectos en la sensibilidad a la insulina y la función de la célula- β del páncreas endocrino, lo que, a su vez, es un factor condicionante para el desarrollo de las alteraciones metabólicas propias de este síndrome. **Baez Duarte B, Zamora Ginez I, Cortés Romero C, Bilbao Reboredo T, Cebada Ruíz J, Galicia S, Vélez Pliego M.** Sensibilidad a la insulina y Síndrome metabólico. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2014;24(1):140-149. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: Síndrome metabólico / Sensibilidad a la insulina / Célula- β pancreática / Obesidad / Estrés oxidativo.

¹ Doctora en Ciencias. ² Doctor en Ciencias. ³ Máster en Ciencias.

[§] Licenciatura en Nutrición Clínica. Facultad de Medicina. [£] Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina.

[¶] Laboratorio de Biomedicina. Hospital Universitario. [¥] Laboratorio de Neurobiología del Desarrollo. Escuela de Biología.

Recibido: 23 de Febrero del 2014. Aprobado: 12 de Mayo del 2014.

Blanca Guadalupe Baez Duarte. Facultad de Medicina. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Avenida 13 sur 2702. Colonia Volcanes. Puebla. Estado de Puebla. México. Código Postal 72410.

Correo electrónico: blanquis121280@yahoo.com.mx

INTRODUCCIÓN

En décadas recientes ha ocurrido en México un rápido incremento en la prevalencia de las enfermedades crónicas degenerativas,¹⁻² encontrándose entre ellas el Síndrome Metabólico (SM). México no escapa de una alarmante tendencia global. La rápida expansión del SM por todo el mundo ha llevado a considerarlo como un grave problema global de salud pública.² La prevalencia del SM en México se estima en un 40.0%.³⁻⁴ Esto es: poco más de la tercera parte de la población sufre de este síndrome.

El SM es un factor reconocido de riesgo para el desarrollo de Diabetes tipo 2 (DT2) y enfermedades cardiovasculares, las cuales se encuentran dentro de las principales causas de mortalidad nacional.^{2,5} En conjunto, estas 2 categorías son responsables de cerca del 30.0% del total de defunciones en México.⁶ Luego, se impone examinar las causas y consecuencias del SM, como paso previo a la elaboración de pautas nacionales de tratamiento primero, y prevención exitosa después, de esta condición.

Hacia una definición del Síndrome metabólico

El SM es una entidad clínica controversial que aparece con amplias variaciones fenotípicas en personas con una predisposición endógena, que está determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales.⁷ Tal vez las amplias variaciones fenotípicas del SM lo que explique las varias formas existentes de definirlo. En consecuencia, existen varias definiciones del SM que han sido propuestas por diferentes organizaciones nacionales, regionales e internacionales.⁸ La definición propuesta por el Panel de Expertos del Programa Norteamericano de Educación sobre el Colesterol (y que se reconoce en el

mundo como NCEP ATP-III) es la más utilizada en la actualidad, al combinar sencillez y efectividad mostrada.⁸ De acuerdo con esta definición, se puede establecer la presencia en un sujeto del SM si concurren 3 (o más) indicadores de los siguientes: Glucosa en ayunas ≥ 110 mg.dL⁻¹ (≥ 5.5 mmol.L⁻¹); triglicéridos séricos ≥ 150 mg.dL⁻¹ (≥ 1.7 mmol.L⁻¹); valores de HDL-Colesterol < 50 mg.dL⁻¹ (< 1.3 mmol.L⁻¹) en los hombres o < 40 mg.dL⁻¹ (< 1.0 mmol.L⁻¹) en las mujeres; cifras tensionales $\geq 130/85$ mm/Hg; y Circunferencia de la cintura > 102 cm en el hombre o 88 cm en la mujer.

Resistencia a la insulina, Síndrome metabólico y Diabetes

El SM y la DT2 son alteraciones metabólicas que se encuentran relacionadas entre sí, siendo la resistencia a la insulina uno de los factores predictores para su desarrollo.⁹ La resistencia a la insulina es definida como una inadecuada respuesta fisiológica a la insulina circulante por el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo.

Los determinantes principales de la sensibilidad alterada a la insulina en estos tres tejidos son la disminución de la utilización de la glucosa por el músculo esquelético mediada por insulina, la alteración de la inhibición de la producción hepática de glucosa mediada por insulina, y la reducción en la habilidad de la insulina para inhibir la lipólisis en tejido adiposo.¹⁰ De resultados de lo anterior, en el sujeto insulinoresistente se presentan la hiperglicemia, la hiperinsulinemia, y la hipertrigliceridemia.

Tabla 1. Definiciones propuestas para el Síndrome metabólico, indicadores incluidos en la regla de clasificación, y puntos de corte.

Institución	Obesidad central	Triglicéridos mg.dL ⁻¹	HDL mg.dL ⁻¹	Presión arterial mm/Hg	Glucosa en ayunas
OMS	IMC ≥ 30 kg.m ⁻² y/o H: ICC > 0.90 M: ICC > 0.85	≥ 150	H: < 35 M: < 39	$\geq 140/90$	Intolerancia a la glucosa, Glucosa alterada en ayunas, Diabetes
Diagnóstico presente de SM si:					
<ul style="list-style-type: none"> • Glucosa en ayunas elevada, presencia de intolerancia a la glucosa, o Diabetes tipo 2 • Alternativamente: En presencia de tolerancia normal a la carga de glucosa: Resistencia a la insulina (según HOMA) acompañada de 2 (o más) componentes de los anteriores. 					
EGIR	H: CC ≥ 94 cm M: CC ≥ 80 cm	≥ 175	H: < 39 M: < 39	$\geq 140/90$	≥ 110 mg.dL ⁻¹ ≥ 6.1 mmol.L ⁻¹
Diagnóstico presente de SM si: Resistencia a la insulina (según HOMA) acompañada de 2 (o más) componentes de los anteriores.					
NCEP ATP-III	H: CC ≥ 102 cm M: CC ≥ 88 cm	≥ 150	H: < 40 M: < 50	$\geq 130/85$	≥ 100 mg.dL ⁻¹ ≥ 5.5 mmol.L ⁻¹
Diagnóstico presente de SM si: Concurrencia de 3 (o más) componentes.					
AACE	IMC ≥ 25 kg.m ⁻² y/o H: CA ≥ 102 cm M: CA ≥ 88 cm	≥ 150	H: < 40 M: < 50	$\geq 130/85$	Intolerancia a la glucosa, Glucosa alterada en ayunas
Diagnóstico presente de SM si: Existencia de un factor predisponente en unión de 2 (o más) componentes.					
Entre los factores predisponentes se encuentran: Enfermedad cardiovascular, hipertensión, síndrome de ovarios poliquísticos, enfermedad esteatohepática no alcohólica, <i>Acantosis nigricans</i> , historia familiar de Diabetes Tipo 2, historia de diabetes gestacional o de intolerancia a la glucosa, grupo étnico no caucásico, vida sedentaria, edad > 40 años.					
IDF	CA de acuerdo al grupo étnico [¶]	≥ 150 o Uso de hipo- lipemiantes	H: < 40 M: < 50 o Uso de hipo- lipemiantes	$\geq 130/85$ o Uso de anti- hipertensivos	≥ 110 mg.dL ⁻¹ ≥ 6.1 mmol.L ⁻¹ o DM2 previamente diagnosticada
Diagnóstico presente de SM si: Concurrencia de obesidad central en unión de 2 (o más) componentes.					

[¶] Valores de la circunferencia abdominal según el origen étnico del sujeto: *Europeos*: H > 94 cm, M > 80 cm; *Asia del sur*: H > 90 cm, M > 80 cm; *China*: H > 90 cm, M > 80 cm; *Japón*: H > 85 cm, M > 90 cm; *América central y Sudamérica*: Usar los valores de la circunferencia abdominal de los sujetos del Asia del sur hasta disponer de datos más específicos; *África y Oriente medio*: Usar los valores de la circunferencia abdominal de los europeos hasta disponer de datos más específicos.

Fuente: Referencia [8].

Organizaciones: OMS: Organización Mundial de la Salud. NCEP-ATP III: Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol. EGIR: Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina. AACE: Asociación [Norte]Americana de Endocrinólogos Clínicos. IDF: Federación Internacional de Diabetes.

Leyenda: CC: Circunferencia de la cintura. CA: Circunferencia abdominal. ICC = Índice Cintura-Cadera. IMC: Índice de Masa Corporal. H: Hombres. M: Mujeres.

Las causas de la resistencia a la insulina pueden ser genéticas y/o adquiridas. Sin embargo, los mecanismos son pobremente comprendidos.⁹ En las culturas occidentales, los factores de riesgo adquiridos más comunes para el desarrollo de resistencia a la insulina son la edad, una vida sedentaria, y la obesidad.^{9,11} En presencia de suficiente capacidad secretora de insulina en respuesta a un estado incrementado de resistencia a la acción de la insulina, los niveles séricos de glucosa permanecen relativamente normales. No obstante, las células- β del páncreas endocrino no pueden seguir produciendo por largo tiempo los altos niveles de insulina que son necesarios para compensar la baja sensibilidad a la insulina presente en los tejidos. De resultas de ello, la homeostasis de la glucosa se deteriora, y surge la intolerancia a la glucosa, que no tarda en hacerse acompañar de las demás alteraciones metabólicas que caracterizan al SM como son las dislipidemias y la hipertensión arterial, entre otras.⁹

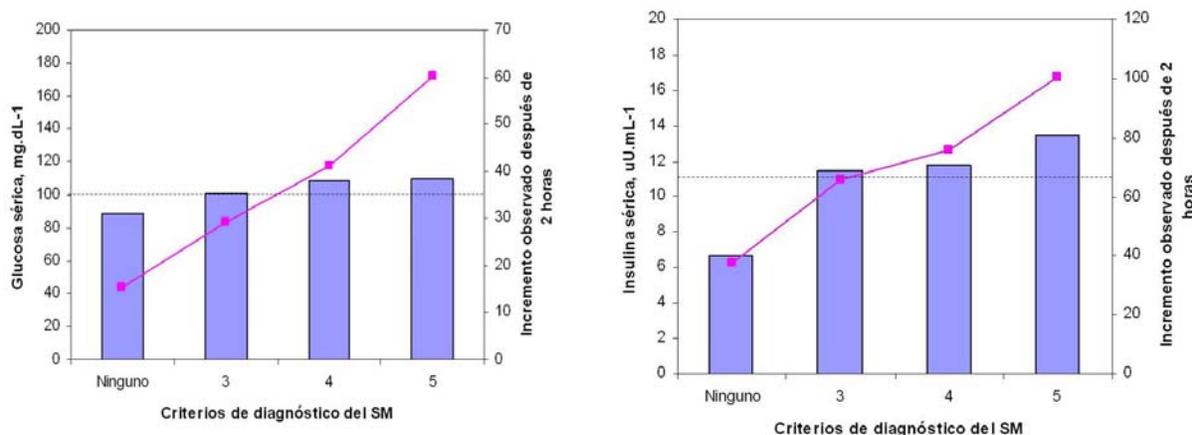
El incremento en la prevalencia del SM indica la necesidad de profundizar en la comprensión de esta entidad para poder fundamentar estrategias de prevención, diagnóstico, y tratamiento temprano, a los fines de evitar su aparición, o la progresión hacia las complicaciones del mismo. Los mecanismos fisiopatológicos explicativos de la enfermedad no están totalmente esclarecidos, pero estudios recientes han propuesto que el SM puede ser el resultado de diferentes mecanismos que se encuentran interrelacionados entre sí como la disfunción endotelial, la inflamación crónica de bajo grado, la obesidad visceral, el estrés oxidativo, los factores genéticos, y la propia resistencia a la insulina.^{5,12-14} Igualmente, existen estudios que ponen en duda el papel de la resistencia a la insulina como un factor etiológico responsable del desarrollo del SM y sus complicaciones, sugiriendo que el SM es en realidad consecuencia de la interacción

entre los defectos existentes en la sensibilidad a la insulina y la función de la célula- β del páncreas endocrino.¹⁵

Se ha demostrado que los sujetos con un alto riesgo de desarrollar DT2 (entre los que se encuentran los individuos de edad avanzada, las mujeres con historia de diabetes gestacional o aquejadas de síndrome de ovarios poliquísticos, los sujetos con intolerancia a la glucosa en ayunas, y los familiares de primer grado de pacientes con DT2) exhiben alteraciones de la función de la célula- β .¹⁵ Por otro lado, la progresión de un estado normal de tolerancia a la glucosa a la intolerancia a la glucosa y la DT2 está asociada con la disminución en la secreción de la insulina.^{15,16}

En un estudio recientemente completado con sujetos mexicanos, se encontró un progresivo deterioro de la función de la célula- β , junto con disminución de la sensibilidad a la insulina, conforme se incrementaba el número de criterios diagnósticos del SM, empleando para ello la pauta dictada por el ATP-III del NCEP.¹⁷ La Figura 1 resume algunos de estos hallazgos. Se puede observar que, a medida que aumentó el número de factores de riesgo para el desarrollo del SM, se incrementaron las cifras de glucosa e insulina, en ayunas y después de 2 horas de la administración de una carga de glucosa; junto con una cada vez mayor separación entre ambas cifras).¹⁷ Igualmente, un número cada vez mayor de criterios de diagnóstico del SM resultó en un incremento creciente del índice HOMA-IR, como se muestra en la Figura 2.¹⁷ Concomitantemente, se observó una caída cada vez más pronunciada del índice HOMA- β , utilizado para medir el estado de la función de la célula β pancreática.

Figura 1. Influencia del Síndrome metabólico sobre las cifras séricas de glucosa (Izquierda) e insulina (Derecha) en ayunas y 2 horas después de una carga de 75 gramos de dextrosa. A medida que se incrementó el número de criterios para el diagnóstico del Síndrome metabólico (según el ATP-III del NCEP), también aumentaron las cifras basales de glucosa e insulina, y aumentó la separación entre los valores basales y los observados a las 2 horas. Los datos fueron tomados de un estudio concluido por los autores del presente estudio con sujetos mexicanos.



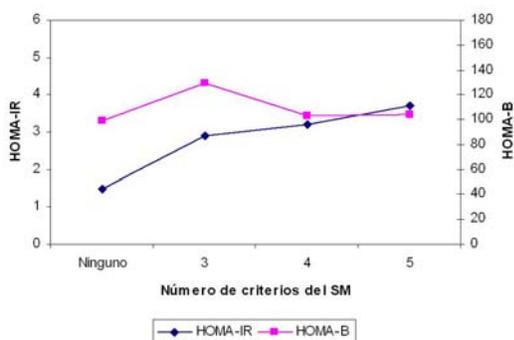
Fuente: Referencia [17].

Un número cada vez mayor de factores de riesgo para el desarrollo del SM también puede afectar la homeostasis de los lípidos séricos. Los sujetos que se presentaron con 5 factores de riesgo de SM fueron los que exhibieron las concentraciones séricas más altas de Colesterol y Triglicéridos.¹⁷

El estudio antes citado también reveló alteraciones de la función de la célula- β , unido a un incremento de la resistencia a la insulina, en sujetos aparentemente sanos con sensibilidad disminuida a la insulina.¹⁷ En estos sujetos se pudo observar una disminución del índice HOMA- β , junto con un aumento perceptible (pero significativo) del índice HOMA-IR, en presencia de resultados normales de glucosa e insulina después de estimulación con 75 gramos de dextrosa.¹⁷

El estudio reseñado sugiere que la evaluación de la función de la célula- β en relación a la sensibilidad a la insulina en sujetos aparentemente sanos podría permitir la detección temprana de las anomalías metabólicas que caracterizan al SM (lo que sería catalogado como un “estado pre-SM”), y de esta manera, establecer las requeridas estrategias de prevención. Los índices QUICKI (del inglés *Quantitative insulin sensitivity check index*) y HOMA- β (también del inglés *Homeostatic model assessment for β -cell function*), empleados en la determinación de la sensibilidad a la insulina y la función de la célula- β , respectivamente, pueden ser utilizados en la práctica clínica de manera fácil y confiable para estimar estos dos parámetros en la población general.¹⁷⁻¹⁸

Figura 2. Asociaciones entre los índices de homeostasis HOMA y la presencia del Síndrome metabólico en sujetos mexicanos según la pauta del ATP-III del NCEP. A medida que se incrementa el número de criterios de diagnóstico del SM, aumenta el valor del HOMA-IR. Sin embargo, no importa el número de criterios diagnósticos del SM, el valor del HOMA- β tiende a ser el mismo, indicando con ello alteraciones tempranas de la sensibilidad a la acción de la insulina.



Fuente: Referencia [17].

Se debe tener en cuenta que la aplicación de los criterios establecidos por el Panel de Expertos del NCEP suele ser específica y confiable para el diagnóstico de SM, pero adolece de una baja sensibilidad para detectar pacientes adultos asintomáticos que ya exhiben resistencia a la insulina.¹⁹

Los resultados reseñados más arriba se alinean con otros existentes en la literatura internacional. En tal respecto, Torrens *et al.*, sugirieron que la disminución de la función de la célula- β y la sensibilidad a la insulina son los principales factores de riesgo para el desarrollo de DT2.²⁰ Sin embargo, se desconoce todavía como la disfunción de la célula- β , la disminución de la sensibilidad a la insulina, o la combinación de ambos

defectos, constituyen la alteración primaria que conduce eventualmente a la DT2.²¹

Factores asociados con la sensibilidad a la insulina y la aparición del SM

Muchos estudios han propuesto que la obesidad (definida ésta como el exceso de grasa corporal a expensas principalmente del componente visceral) es, aparentemente, el factor desencadenante de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria, consideradas como los elementos centrales en la fisiopatología del SM.²² Hoy se sabe que el tejido adiposo elabora productos hormonales diversos que pueden actuar sistémicamente promoviendo resistencia a la insulina. Entre estos productos hormonales se encuentran el factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquinas, y las adipocitoquinas como la adiponectina, la leptina y la resistina.²³ Sin embargo, en el momento actual, aunque las evidencias epidemiológicas y fisiopatológicas son contundentes, no existen aún las pruebas a nivel molecular y genómico que con completa claridad expliquen los desórdenes metabólicos y hemodinámicos que vinculen el metabolismo del tejido adiposo con la disfunción endotelial.²²⁻²⁴

Un estudio recientemente completado con porcinos Ossabaw orientado a esclarecer los factores que influyen en la generación de las enfermedades cardiovasculares durante la transición de la obesidad hacia el SM, reportó que tanto los puercos obesos pero libres de SM, como los obesos con SM, presentaron dislipidemias, pero fueron únicamente los puercos con SM los que mostraron resistencia a la insulina.²⁵ Asimismo, las alteraciones cardiovasculares de interés de los investigadores se presentaron solo en los puercos con SM, a pesar de que tanto ellos como los porcinos obesos sin criterios de SM presentaron

inflamación y estrés oxidativo.²⁵ Sin embargo, los eventos inflamatorios y pro-oxidativos fueron más pronunciados en los animales con SM.²⁵

Lo anterior conduce a examinar la influencia del estrés oxidativo sobre la sensibilidad a la acción de la insulina y la génesis del SM. Varios estudios han relacionado el estrés oxidativo con la disminución de la sensibilidad a la insulina. Smith y Shanly encontraron que la combinación de insulina y estrés oxidativo causan una activación de bajo grado de la cascada de señalización de esta hormona, en comparación con la sola actuación de la insulina.²⁶ Estos autores también reportaron que el ayuno y el estrés oxidativo moderado estimulan la actividad de los sistemas antioxidantes, mientras que el estrés oxidativo intenso, pero de corta duración, conduce a la disminución de la activación de la señalización de la insulina.²⁶ Pero si el estrés oxidativo se prolonga, los efectos pueden ser muy variados, entre los cuales se incluye la degradación del sustrato 1 del receptor de la insulina y de algunos factores de transcripción del mismo, así como la supresión de la cascada de señalización de la insulina.²⁶

Por otro lado, se ha demostrado experimentalmente que existe una asociación inversa entre la sensibilidad a la insulina y los niveles de especies reactivas de oxígeno (EROs).²⁷ El desequilibrio entre la actividad antioxidante y la concentración de sustancias oxidantes está implicado en el desarrollo de las alteraciones metabólicas que se relacionan con el SM y la DT2. Algunas de las consecuencias de un ambiente oxidativo son el desarrollo de resistencia a la insulina, disfunción de la célula- β y/o su apoptosis, intolerancia a la glucosa, disfunción mitocondrial y disfunción vascular.²⁷⁻²⁸

Entre los mecanismos propuestos para la generación de la resistencia a la insulina por

medio del estrés oxidativo se encuentra la activación de la vía de señalización de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs, del inglés *Mitogen-Activated-Protein-Kinases*), dentro de las que se incluye la quinasa terminal c-jun N (JNK), que inhibe la señal de la insulina. Esta proteína, a su vez, puede ser activada por la oxidación y consiguiente inactivación de su inhibidor, la MAPK-fosfatasa, o de la enzima antioxidante glutatión S-transferasa. Se sabe que la proteína JNK está activada crónicamente en la obesidad y la DT2, debido en gran parte al estrés lipotóxico. Por otro lado, el estrés oxidativo puede producir la resistencia a la acción de la insulina al promover la expresión de citoquinas pro-inflamatorias como el TNF y la interleuquina 6 (IL6), así como la activación de la proteína quinasa C (PKC), y la vía de señalización de los glucocorticoides.²⁸⁻²⁹

Los sujetos con SM se caracterizan por poseer un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, principalmente de origen aterogénico. La resistencia a la insulina sistémica se asocia con una señalización alterada de la insulina en los tejidos insulino-dependientes y en la vasculatura.³⁰ En este último tejido, la señalización de la insulina regula la proliferación celular y su función. Por lo tanto, cualquier alteración produciría la generación de disfunción endotelial: un evento temprano del desarrollo de aterosclerosis.³¹ Uno de los mecanismos sugeridos para esta disfunción es la interacción entre las EROs y el óxido nítrico (un potente vasodilatador), lo cual disminuye su biodisponibilidad por un lado, y genera peroxi-nitrito, un potente oxidante, por el otro. Además de lo anterior, en la vasculatura se genera una reactividad vascular alterada, incremento en la proliferación de las células del músculo liso vascular, adhesión de macrófagos, activación plaquetaria, y peroxidación

lipídica, lo que eventualmente conduce a complicaciones vasculares.³¹

Estudios recientemente divulgados sugieren que la resistencia a la insulina sistémica es responsable del desarrollo de fallo cardíaco, el cual se relaciona con la desregulación en la secreción de adipocitoquinas y citoquinas, con una activación inapropiada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como del sistema nervioso simpático, además de las alteraciones metabólicas que han sido mencionadas con anterioridad. Los efectos de la resistencia a la insulina en el tejido cardíaco pueden verse exacerbados por las alteraciones metabólicas y endocrinas asociadas con la resistencia sistémica a la insulina.³² El fenotipo resultante se caracteriza por inflexibilidad metabólica, metabolismo alterado del calcio, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo; todo lo cual conduce a disfunción miocardio-endotelial, disfunción diastólica, muerte de las células del miocardio, y fibrosis cardíaca.³² Luego, las implicaciones del estrés oxidativo sobre el desarrollo de estados de resistencia a la insulina, y con ello, del SM, son tan poderosas que merecen ser estudiadas en mayor profundidad.

CONCLUSIONES

El SM es una entidad compleja en cuyo desarrollo participan diversos factores, tanto genéticos como ambientales. El origen del SM es todavía incierto. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento sugieren que los diferentes mecanismos que pueden explicar su desarrollo están interrelacionados a través de la disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana, lo que, a su vez, es un factor condicionante para el desarrollo de las alteraciones metabólicas características de este síndrome.

SUMMARY

Metabolic Syndrome (MS) is regarded worldwide as a global public health problem worldwide. Type 2 Diabetes (T2D) and cardiovascular diseases are the two MS complications, and represent the major leading causes of death in the working-age population. Understanding the mechanisms responsible for MS development will allow its early detection and the design of strategies for prevention of complications. It has been suggested recently that onset of MS is indeed a consequence of interactions between defects in insulin sensitivity and function of endocrine pancreas β -cell, which, in turn, become determinant factors for development of the metabolic disorders distinctive of the syndrome. Baez Duarte B, Zamora Ginez I, Cortés Romero C, Bilbao Reboredo T, Cebada Ruiz J, Galicia S, Vélez Pliego M. Insulin sensitivity and Metabolic syndrome. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2014;24(1):140-149. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: *Metabolic syndrome / Insulin sensitivity / β -cell function / Obesity / Oxidative stress.*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meaney E, Lara Esqueda A, Ceballos Reyes GM, Asbun J, Vela A, Martínez-Marroquín Y, *et al.* Cardiovascular risk factors in the urban Mexican population: The FRIMEX study. *Public Health* 2007;121:378-84.
2. Zimmet P, K. Alberti KGMM, Serrano-Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: Fundamento y resultados. *Rev Esp Cardio* 2005;58:1371-76.
3. Córdova-Villalobos JA, Barriguete Meléndez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, Rosas-Peralta M, Hernández-Avila M, *et al.* Chronic non-communicable diseases in Mexico: Epidemiologic synopsis and integral

- prevention. *Salud Pública Mex* 2008; 50:419-427.
4. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, *et al.* Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca: 2012.
 5. García-García E, De la Llata-Romero M, Kaufer-Horwitz M, Tusié-Luna MT, Calzada-León R, Vázquez-Velázquez V, *et al.* La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública: Una reflexión. *Salud Pública Mex* 2008;50:530-547.
 6. Anónimo. Estadística de mortalidad 2011. Consulta interactiva de datos. INEGI Instituto Nacional de Estadística y Geografía. México: 2013.
 7. López ME, Sosa MA, María Labrousse NP. Síndrome Metabólico. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina* 2007;174:12-15.
 8. Asociación Nacional de Cardiólogos de México. Recomendaciones para el diagnóstico, estratificación del riesgo cardiovascular, prevención y tratamiento del síndrome metabólico. *Rev Mex Cardiol* 2006;17:3-61.
 9. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: Modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008;118:2992-3002.
 10. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3574-8.
 11. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. The role of low energy expenditure and sitting on obesity, metabolic syndrome, Type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007; 56:2655-67.
 12. González-Chávez A, Malanco-Hernández LM, Sánchez-Zúñiga MJ, Elizondo Argueta S, Navarro JE, Rosillo R. Inflamación y resistencia a la insulina: Mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis. *Rev Mex Cardiol* 2006;17:71-82.
 13. González-Chávez A, Simental L, Elizondo-Argueta S, Sánchez J, Gutiérrez Salgado J, Guerrero Romero F. Prevalencia del síndrome metabólico entre adultos mexicanos no diabéticos, usando las definiciones de la OMS, NCEP-ATP IIIa e IDF. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2008;71:11-19.
 14. González-Chávez A, Amancio-Chassin O, Islas-Andrade S, Revilla-Monsale C, Hernández M, Lara-Esqueda A, *et al.* Factores de riesgo cardiovascular asociados a obesidad abdominal en adultos aparentemente sanos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46:273-9.
 15. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, Porte D. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and islet β -cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr* 2001;131:354S-360S.
 16. Weigensberg MJ, Ball GDC, Shaibi GQ, Cruz ML, Goran MI. Decreased β -cell function in overweight Latino children with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2005;28:2519-24.
 17. Baez-Duarte BG, Sánchez-Guillén MC, Pérez-Fuentes R, Zamora-Giné I, León-Chávez BA, Revilla-Monsalve C, Islas-Andrade S. β -cell function is associated with metabolic syndrome in Mexican subjects. *Diabet Metab Syndr Obes* 2010;3:1-9.
 18. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. *Diabetes* 2005;54:1914-25.

19. Sierra-Johnson J, Johnson BD, Allison TG, Bailey KR, Schwartz GL, Turner S T. Correspondence between the adult Treatment Panel III criteria for metabolic Syndrome and insulin resistance. *Diabetes Care* 2006; 29:668-72.
20. Torrens JI, Skurnick J, Davidow AL, Korenman SG, Santoro N, Soto-Greene M, *et al.* Ethnic differences in insulin sensitivity and beta-cell function in premenopausal or early perimenopausal women without diabetes: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Diabetes Care* 2004;27: 354-61.
21. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans. *Diabetes* 1995;44:1386-91.
22. Bastarrachea RA, Fuenmayor R, Brajkovich I, Comuzzie AG. Entendiendo las causas de la obesidad a través de la biología celular del adipocito *Rev Venez Endocrinol Metab* 2005;3:20-9.
23. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, *et al.* Visceral fat in hipertensión: influence on insulin resistance and β -cell function. *Hypertension* 2004;44: 127-33.
24. Santana Porbén S. Las adipocitoquinas en la génesis y evolución del Síndrome metabólico. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2010;20:304-17.
25. Zi-Lun L, Woollard JR, Ebrahimi B, Crane JA, Jordan KL, Lerman A, *et al.* Transition from obesity to metabolic syndrome is associated with altered myocardial autophagy and apoptosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2012;32: 1132-41.
26. Smith GR, Shanley DP. Computational modeling of the regulation of insulin signaling by oxidative stress. *BMC Systems Biology* 2013;7:1-19.
27. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling and diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011;50:567-75.
28. Styskal JL, Van-Remmen H, Richardson A, Salmon AB. Oxidative stress and diabetes: What can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? *Free Radic Biol Med* 2012;52:46-58.
29. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med* 2013;7:14-24.
30. Pansuria M, Xi H, Li L, Yang XF, Wang H. Insulin resistance, metabolic stress and atherosclerosis. *Front Biosci (Scholar Edition)* 2012;4:916-31.
31. Maytin M, Leopold J, Loscalzo J. Oxidant stress in the vasculature. *Curr Atheroscler Rep* 1999;1:156-64.
32. Aroor AR, Mandavia CH, Sowers JR. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. *Heart Fail Clin* 2012;8:609-17.