



UNIVERSIDAD NACIONAL DE MISIONES
Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales

ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA
Área: Endocrinología

**INSULINEMIA EN INDIVIDUOS CON PERFIL
METABÓLICO ALTERADO: UN ENFOQUE EN LA
RESISTENCIA A LA INSULINA**

PRESENTA

Bioq. Nadya Isabel Páez Ghiringhelli

DIRECTORA DE TESIS

Bioq. Esp. Natalia Etelvina Ruiz Diaz

ASESOR DE TESIS

Bioq. Dr. José Luis Sáez Cassanelli

Año 2025

ÍNDICE

GLOSARIO.....	3
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
Insulina.....	6
Péptido C.....	6
Receptor de insulina.....	7
Acciones metabólicas de la insulina.....	10
Resistencia a la Insulina.....	11
Evaluación de insulina.....	12
Quimioinmunoanálisis.....	13
Estudio de la resistencia a la insulina por medio del índice HOMA-IR.....	13
OTROS FACTORES ESTUDIADOS.....	14
Glucosa.....	14
Triglicéridos.....	15
Determinación de Glucemia y Triglicéridos-Fotocolorimetría.....	15
DESÓRDENES METABÓLICOS.....	16
1. Obesidad.....	16
2. Enfermedad de hígado graso no alcohólico.....	17
3. Síndrome metabólico.....	18
4. Hipertensión Arterial.....	20
5. Diabetes Mellitus tipo 2.....	20
6. Síndrome de Ovario Poliquístico.....	21
Fisiopatología de la Insulinorresistencia.....	22
Acumulación ectópica de lípidos y resistencia a la insulina.....	24
Inflamación y resistencia a la insulina.....	26
Disfunción mitocondrial y resistencia a la insulina.....	27
Estrés del retículo endoplásmico y resistencia a la insulina.....	27
OBJETIVOS.....	28
DISEÑO METODOLÓGICO.....	28
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS.....	29
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	30
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIÓN.....	39
REFERENCIAS.....	40
ANEXO.....	46

GLOSARIO

ABREVIATURA	EN ESPAÑOL	EN INGLÉS
AC	Anticuerpo	Antibody
Ag	Antígeno	Antigen
AG	Ácido graso	Fatty acid
AGL	Ácido graso libre	Free fatty acid
ATP	Adenosín trifosfato	Adenosine triphosphate
CL	Colesterol libre	Free cholesterol
DAG	Diacilglicerol	Diacylglycerol
DB-1	Diabetes mellitus tipo 1	Diabetes mellitus type
DM-2	Diabetes mellitus tipo 2	Diabetes mellitus type 2
ECNT	Enfermedades crónicas no transmisibles	Chronic noncommunicable Diseases
EHGNA	Enfermedad de hígado graso no alcohólico	Nonalcoholic fatty liver disease
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica	Nonalcoholic steatohepatitis
ECV	Enfermedad cardiovascular	Cardiovascular disease
FATP	Proteína transportadora de ácidos grasos	Fatty acid transport protein
FOXO	Factor de transcripción	Forkhead transcription Factors
GLU	Glucosa	Glucose
G6PC	Glucosa-6-fosfatasa	Glucose-6-phosphatase
GSK3 β	Glucógeno sintasa cinasa 3 beta	Glycogen synthase kinase
HC	Hidratos de carbono	Carbohydrates
HG	Hígado graso	Fatty liver
HTA	Hipertensión arterial	Arterial hypertension
HTG	Hipertrigliceridemia	Hypertriglyceridemia
IMC	Índice de masa corporal	Body mass index
INS	Insulina	Insulin
IRS	Sustrato del receptor de insulina	Insulin receptor substrate

LH	Hormona luteinizante	Luteinizing hormone
LPA	Ácido lisofosfatídico	Lysophosphatidic acid
LPL	Lipoproteína lipasa	Lipoprotein lipase
LRT	Lipoproteínas ricas en triglicéridos	Lipoproteins rich in triglycerides
MAPK	Cinasas activadas por mitógenos	Mitogen-activated kinases
OB	Obesidad	Obesity
PDK	Piruvato deshidrogenasa cinasa	Pyruvate dehydrogenase kinase
PGH	Producción de glucosa hepática	Hepatic glucose production
PEPCK	Fosfoenolpiruvato carboxilasa	Phosphoenolpyruvate carboxylase
PIP3	Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato	Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate
PI3K	Fosfatidilinositol 3-cinasa	Phosphatidylinositol 3-kinase
PL	Fosfolípidos	Phospholipids
PPAR γ	Proliferador de peroxisomas	Peroxisome proliferator
PKC	Proteína cinasa C	Protein kinase c
PTEC	Proteína transportadora de ésteres de colesterol	Cholesterol ester transport protein
PTOG	Prueba de tolerancia oral a la glucosa	Oral glucose tolerance test
QM	Quilomicrones	Chylomicrons
RER	Retículo endoplásmico rugoso	Rough endoplasmic reticulum
RI	Resistencia a la Insulina	Insulin Resistance
SHBG	Globulina fijadora de Hormonas Sexuales	Sex Hormone Binding Globulin
SM	Síndrome metabólico	Metabolic syndrome
SOP	Síndrome de ovario poliquístico	Polycystic ovary syndrome
SREBP-1c	Proteína 1 de unión a los elementos reguladores de esteroides	Sterol regulatory element binding protein 1
VLDM	Lipoproteínas de muy baja densidad	Very low density lipoprotein

RESUMEN

En la última década, se ha evidenciado un crecimiento alarmante en la incidencia de enfermedades crónicas y alteraciones metabólicas entre niños, adolescentes y adultos jóvenes. Este panorama subraya la importancia de profundizar en el vínculo entre una nutrición adecuada y la salud integral, dado que adoptar hábitos de vida saludables puede prolongar la esperanza de vida y disminuir significativamente el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles.

La resistencia a la insulina representa una disfunción en la respuesta de los tejidos al estímulo de la insulina, lo que genera una sobreproducción compensatoria de esta hormona por parte de las células β pancreáticas. Si esta condición persiste, se producen desequilibrios en los metabolismos de la glucosa y los lípidos, lo cual puede conducir a síndrome metabólico u otras patologías asociadas, como la enfermedad del hígado graso no alcohólico, hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Estudios indican que la resistencia a la insulina puede anticipar el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 con una antelación de hasta 10 a 15 años (Freeman et al., 2023), lo que posiciona a la resistencia a la insulina como un marcador temprano de diversas enfermedades crónicas no transmisibles.

Este estudio retrospectivo se enfocó en la evaluación de la resistencia a la insulina a través del dosaje de insulina en ayunas y el cálculo del índice HOMA-IR, además de otros parámetros bioquímicos relevantes como glucemia y trigliceridemia, vinculados a enfermedades metabólicas. La información fue recopilada de pacientes que asistieron al Laboratorio de Análisis Clínicos de la Policlínica Gipuzkoa de Donostía - San Sebastián, España, entre el 1 de enero y el 18 de agosto del año 2025.

De un total de 840 muestras analizadas, se seleccionaron 60 con insulinemia elevada ($\geq 24,9$ $\mu\text{UI/ml}$). Se observó una mayor proporción de pacientes femeninos y una mediana de 50 años de edad, siendo los adultos de mediana edad (50-60 años) el grupo más representado. A pesar de presentar valores normales de glucemia y trigliceridemia, el 100% de los pacientes mostró resistencia a la insulina según el índice HOMA-IR. En cuanto a comorbilidades, la obesidad fue la patología más prevalente, seguida por hipertensión arterial, diabetes, esteatosis hepática, síndrome de ovarios poliquísticos, dislipidemia, hipotiroidismo y sobrepeso. Estos hallazgos evidencian un perfil metabólicamente alterado en una población joven, sugiriendo que la insulinemia puede ser un marcador temprano y útil para la detección de resistencia a la insulina y la prevención de enfermedades metabólicas a futuro.

Los resultados obtenidos refuerzan la necesidad de revisar y fortalecer las estrategias de prevención, especialmente desde la infancia, mediante controles bioquímicos accesibles que permitan detectar de forma temprana la presencia de resistencia a la insulina. En este sentido, la medición de insulinemia en ayunas se perfila como una herramienta diagnóstica eficaz para identificar individuos en riesgo y evitar la evolución hacia trastornos metabólicos más complejos en etapas posteriores de la vida.

Palabras clave: insulinemia, resistencia a la insulina, perfil metabólico.

INTRODUCCIÓN

Insulina

La insulina es una hormona de naturaleza proteica que desempeña un papel central en el metabolismo energético. Fue la primera proteína cuya secuencia de aminoácidos se determinó con precisión, y actualmente también puede obtenerse en forma altamente purificada a partir de extractos pancreáticos (Blanco, A. y Blanco, G., 2016). Desde el punto de vista estructural, la insulina está compuesta por dos cadenas polipeptídicas: la cadena A, con 21 aminoácidos (Gly- Ile- Val- Glu- Gln- Cys- Cys- Thr- Ser- Ile- Cys- Ser- Leu- Tyr- Gln- Leu- Glu- Asn- Tyr- Cys- Asn), y la cadena B, con 30 aminoácidos (Phe- Val- Asn- Gln- His- Leu- Cys- Gly- Ser- His- Leu- Val- Glu- Ala- Leu- Tyr- Leu- Val- Cys- Gly- Glu- Arg- Gly- Phe- Phe- Tyr- Thr- Pro- Lys- Thr). Ambas cadenas están unidas mediante dos puentes disulfuro, y existe un tercer puente disulfuro intramolecular entre las cisteínas en las posiciones 6 y 11 de la cadena A. Estas uniones disulfuro son esenciales para la funcionalidad biológica de la molécula. La actividad de la insulina depende estrechamente de sus estructuras terciaria y cuaternaria. La forma monomérica representa la unidad funcional de la hormona. Sin embargo, en el páncreas, la insulina también puede hallarse como dímeros o hexámeros, asociados a iones de zinc (Zn^{2+}). En particular, el hexámero está compuesto por tres dímeros estabilizados mediante enlaces de coordinación con dos iones de Zn^{2+} (Posner, Barry, 2017).

La síntesis de insulina se inicia en las células β pancreáticas, específicamente en el retículo endoplásmico rugoso (RER), donde se forma una proteína precursora denominada preproinsulina, compuesta por 111 aminoácidos. Al ingresar al RER, esta molécula pierde un péptido señal de 26 aminoácidos en su extremo N-terminal, generando así la proinsulina, una forma casi inactiva de la hormona que contiene 85 aminoácidos. En esta estructura, los primeros 30 aminoácidos corresponden a la futura cadena B y los últimos 21 a la cadena A, unidos por una secuencia intermedia de 34 aminoácidos conocida como "péptido C" o péptido conector. La proinsulina es luego empaquetada en vesículas que se trasladan al aparato de Golgi, donde enzimas peptidasas específicas catalizan su procesamiento. Como resultado, se liberan la insulina activa, el péptido C y otros dos fragmentos menores derivados del péptido conector. Al ser secretada hacia la sangre, la insulina —inicialmente almacenada en forma de hexámero— se disocia en monómeros, que constituyen la forma circulante y funcional en el plasma (Blanco, A. y Blanco, G., 2016).

Péptido C: funciones, diagnóstico y relevancia clínica.

Tras su secreción desde las células β pancreáticas, tanto la insulina como el péptido C ingresan al torrente sanguíneo y se dirigen al hígado. En este órgano, la insulina se une a sus receptores específicos, desencadenando una serie de respuestas metabólicas rápidas: incremento en la captación de glucosa, inhibición de la gluconeogénesis, supresión de la glucogenólisis y disminución de la cetogénesis. Estos efectos se desarrollan en un lapso de 5 a 10 minutos, tras lo cual la hormona es degradada. En contraste, el péptido C no es eliminado principalmente por el hígado, sino que su depuración ocurre en los riñones, lo que le otorga una vida media más prolongada (30–35 minutos frente a los pocos minutos de la insulina). Dado que ambos péptidos se secretan en proporciones equimoleculares, la

medición del péptido C se ha convertido en un marcador clínico útil para evaluar la capacidad de secreción endógena de insulina (Wei et al., 2021).

Además de su rol diagnóstico, el péptido C presenta funciones biológicas activas. Puede unirse a membranas celulares y participar en mecanismos antioxidantes, antiapoptóticos y de regulación de la inflamación o de la transcripción genética, a través de procesos de internalización celular. En pacientes con diabetes tipo 1 (DM-1), la deficiencia de insulina se asocia a una disminución del péptido C, debido a la pérdida o disfunción de las células β pancreáticas. Un nivel de péptido C en ayunas inferior a 0,6 ng/ml (valor de referencia: 0,5 a 2,0 ng/ml) indica una insuficiencia secretora y suele anticipar la necesidad de tratamiento con insulina exógena. En la diabetes tipo 2 (DM-2), la progresión clínica se relaciona con una disfunción progresiva de las células β . En etapas iniciales de esta enfermedad, la secreción de péptido C suele estar elevada, como reflejo de una hiperinsulinemia compensatoria frente a la resistencia periférica a la insulina. Sin embargo, esta sobreproducción puede generar efectos adversos: el péptido C en exceso ha sido vinculado con la activación de respuestas inflamatorias, daño al endotelio vascular y desarrollo de complicaciones vasculares (Venugopal et al., 2023).

Así, tanto los niveles bajos como los excesivos de péptido C están asociados con el desarrollo de complicaciones en la diabetes, aunque los mecanismos fisiopatológicos que los generan sean diferentes (Chen et al., 2023).

Mecanismo de acción del receptor de insulina

La insulina ejerce su acción fisiológica al unirse a su receptor específico, localizado en la membrana plasmática de las células blanco. Este receptor pertenece a la familia de los receptores de factores de crecimiento y es una glicoproteína integral de membrana con actividad tirosina quinasa en su dominio citosólico. Estructuralmente, el receptor de insulina es un heterotetrámero compuesto por dos subunidades α y dos subunidades β , todas ellas glicosiladas y unidas entre sí mediante puentes disulfuro. Las subunidades α , localizadas en el espacio extracelular, son las responsables de la unión con la hormona. Por su parte, las subunidades β atraviesan la bicapa lipídica y poseen, en su región intracelular, el dominio catalítico de tirosina quinasa. En ausencia de insulina, la subunidad α actúa como un inhibidor alostérico de la subunidad β , manteniendo el receptor en estado inactivo (Gutiérrez Rodelo et al., 2017).

La unión de la insulina a las subunidades α provoca un cambio conformacional que se transmite a las subunidades β , activando su actividad tirosina quinasa. Esta activación desencadena la autofosforilación del receptor en residuos de tirosina y la fosforilación de proteínas citosólicas que contienen dominios SH2, facilitando su interacción con el receptor (Blanco, A. y Blanco, G., 2016).

A partir de este punto, se inicia una compleja cascada de señalización intracelular compuesta por múltiples interacciones proteicas. Las dos principales rutas de transducción de señales estimuladas por la insulina son:

-La vía del fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), que participa en la regulación del metabolismo energético, particularmente en la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno. (Figura 1).

-La vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas), implicada en la regulación de la expresión génica y en efectos de tipo mitogénico o proliferativo (Olivares Reyes y Arellano Plancarte, 2008). (Figura 2).

Ambas rutas operan de manera coordinada para mediar la mayoría de las funciones fisiológicas de la insulina, incluyendo el control del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, así como la regulación del crecimiento y la diferenciación celular.

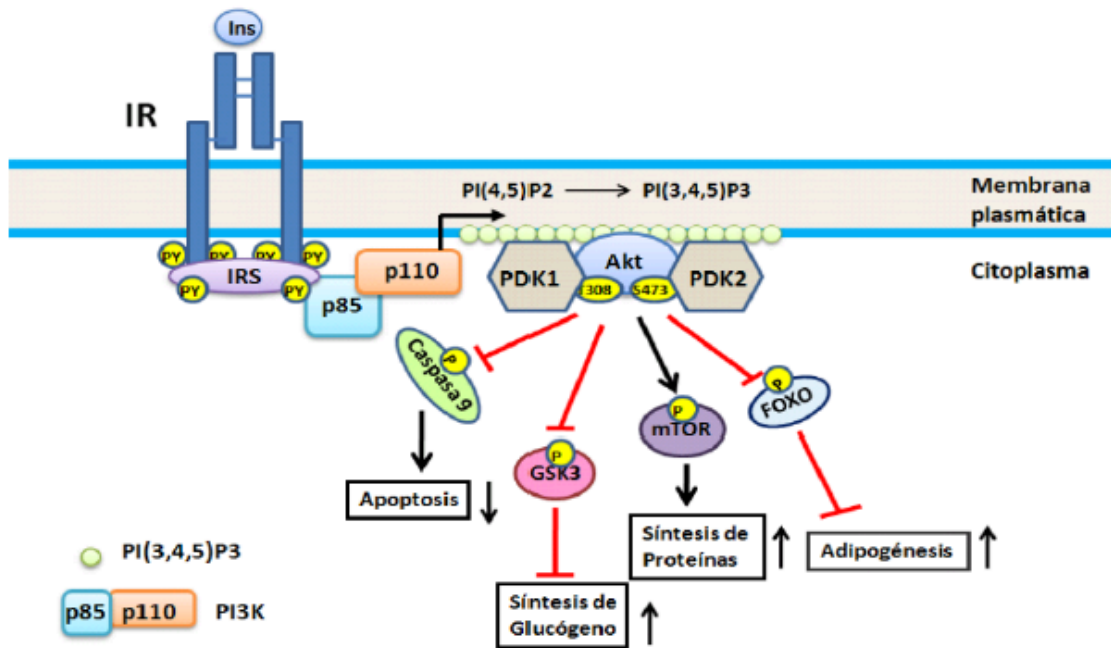


Figura 1: Vías de señalización PI3K/Akt, por Olivares Reyes JA., Arellano Plancarte A., REB 27 (1): 9-18, 2008. Bases moleculares de las acciones de la insulina.

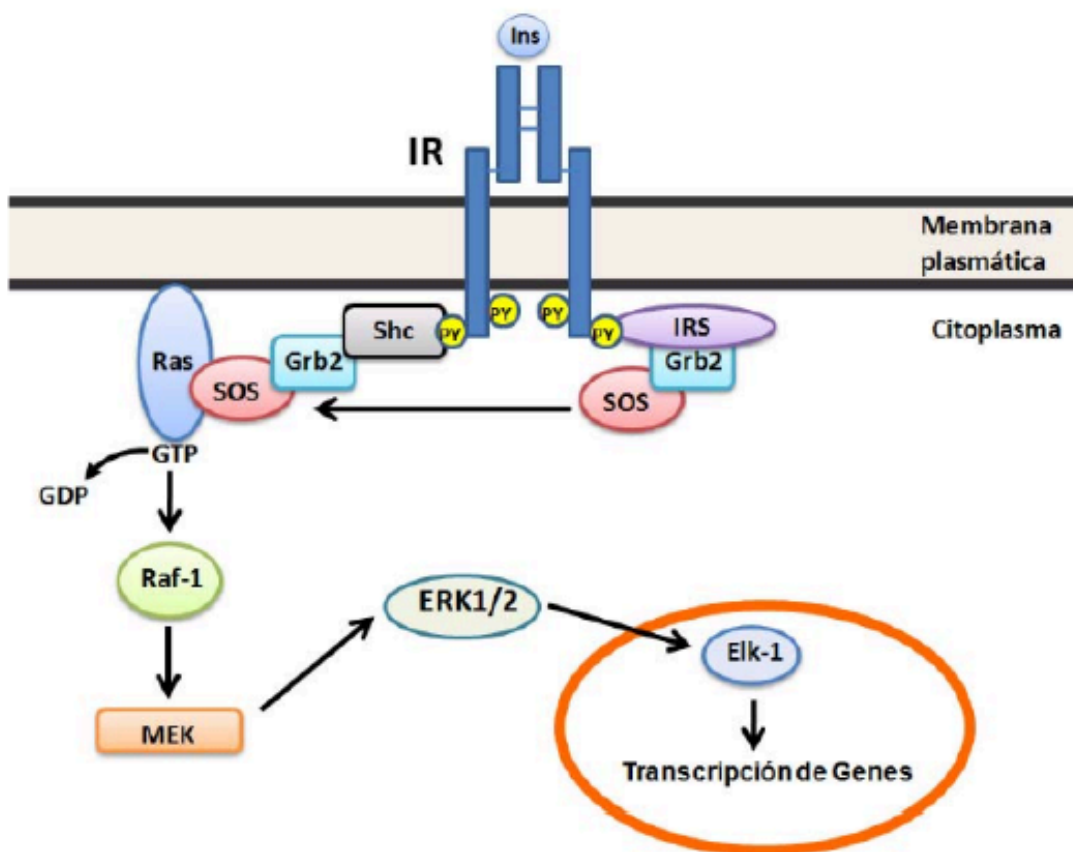


Figura 2: Vías de señalización MAPK, por Olivares Reyes JA., Arellano Plancarte A., REB 27 (1): 9-18, 2008. Bases moleculares de las acciones de la insulina.

Seguidamente al aumento de glucosa en circulación, se estimula la liberación de insulina, y se ponen en marcha sistemas de señales. El receptor recluta y fosforila principalmente dos proteínas adaptadoras: IRS y Shc. Dichas proteínas, organizan complejos moleculares que desencadenan diferentes cascadas de señalización intracelular. Entre las vías mediadas por IRS se encuentran la de PI3K/Akt. Es decir, que todas las respuestas post-receptor que se inician por la unión de la insulina a su receptor son mediadas como consecuencia de la activación de varias vías de transducción. Estas incluyen la activación de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), la cual involucra una unión con sustratos del receptor de la insulina (de los cuales hay cuatro: IRS1, IRS2, IRS3 y IRS4) activados por el dominio tirosina cinasa del receptor (Batista et al. 2022). PI3K fosforila fosfolípidos de membrana siendo uno de los principales productos el fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3). PIP3 se une a los dominios PH de la cinasa dependiente de PIP3 (PDK) permitiendo su activación. Por su lado, PDK fosforila y, además, activa la proteína cinasa B (también conocida como Akt). Akt/PKB es una proteína cinasa específica de Ser/Thr que regula múltiples procesos biológicos incluyendo el metabolismo de glucosa, apoptosis, expresión de genes y la proliferación celular.

La estimulación de la cascada de señalización de Akt/PKB a través de IGF/IRS/PI3K activa corriente abajo una serie de objetivos anabólicos incluyendo mTOR, además de inhibir vías catabólicas que incluyen la glucógeno sintasa cinasa 3 β (GSK3 β , glycogen synthase kinase 3 β) y los factores de transcripción FOXO (forkhead transcription factors) y sus genes atróficos atrogin-1 y MuRF1 (Schiaffino y Mammucari, 2011).

Resumiendo, esta vía tiene un papel crucial en la activación y la regulación de diversos eventos metabólicos, como son el transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno, proteínas y lípidos. Así, Akt participa en la translocación de la proteína transportadora de glucosa-4 (GLUT4) de vesículas intracelulares a la superficie celular para incrementar la captura de glucosa. Además, la proteína Shc, a su vez se asocia a la activación de la vía de las cinasas activadas por mitógeno (MAPK), y de este modo regula funciones proliferativas y de crecimiento. La insulina también participa en la inhibición de la gluconeogénesis y favorece la síntesis de glucógeno, lípidos y proteínas en el tejido hepático, adiposo y muscular, respectivamente (Vázquez Jiménez et al. 2016).

Acción fisiológica de la insulina

La insulina es la principal hormona anabólica del organismo, encargada de regular procesos metabólicos fundamentales como el metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas. Su función es esencial para mantener la homeostasis de la glucosa, ya que facilita su captación y almacenamiento en el tejido muscular y adiposo, al mismo tiempo que inhibe su producción en el hígado. Además de su papel metabólico, la insulina también estimula el crecimiento y la proliferación celular gracias a su acción mitogénica (Chandrsekaran y Weiskirchen, 2024).

Durante el estado de ayuno, el hígado mantiene los niveles adecuados de glucosa en sangre mediante la producción hepática de glucosa (PGH), a través de la degradación del glucógeno hepático (glucogenólisis) y la síntesis de nueva glucosa (gluconeogénesis), utilizando precursores provenientes del tejido adiposo, como ácidos grasos y glicerol. Posterior a la ingesta de alimentos, la insulina promueve procesos anabólicos y reprime los mecanismos catabólicos. Estimula la captación de glucosa por parte de tejidos sensibles, como el músculo esquelético y el tejido adiposo, y favorece su conversión en glucógeno y lípidos en estos tejidos, así como en el hígado. Paralelamente, suprime la PGH al inhibir genes gluconeogénicos y reduce la lipólisis en tejido adiposo. También modula la secreción de glucagón por las células α del páncreas y contribuye al control del apetito mediante el sistema nervioso central (Lee et al. 2022).

En el músculo esquelético, la insulina estimula la captación y utilización de glucosa, favoreciendo la síntesis de glucógeno. Este proceso se realiza mediante la translocación coordinada de las vesículas de almacenamiento del transportador GLUT4 hacia la membrana celular. Adicionalmente, la insulina inhibe la glucogenólisis y promueve la síntesis neta de glucógeno en este tejido (Saltiel, 2021).

En el tejido adiposo blanco, la insulina inhibe la lipólisis, lo cual reduce la disponibilidad de sustratos para la gluconeogénesis hepática. Además, estimula la lipogénesis a través de mecanismos como la activación del factor SREBP-1c, la translocación de transportadores de glucosa y de ácidos grasos (FATP), la esterificación de ácidos grasos, y la promoción de la adipogénesis mediada por el receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR γ), (Santoro, A., McGraw, T. y Kahn, B., 2021. Cell Metabolism). (Figura 3).

A nivel hepático, la insulina se une a su receptor tirosina quinasa, lo cual desencadena la fosforilación de IRS1 e IRS2 y activa posteriormente a Akt. Esta vía disminuye la PGH, induce la síntesis de glucógeno y promueve la lipogénesis hepática. La señalización de insulina inhibe la expresión de genes gluconeogénicos como G6PC y PEPCK, al fosforilar el

factor de transcripción FOXO1, impidiendo su acción en el núcleo. Además, regula la síntesis de glucógeno mediante la modulación de las enzimas GYS2 y glucógeno fosforilasa, a través de GSK3 y PP1, como también ocurre en el músculo (Lee et al. 2022).

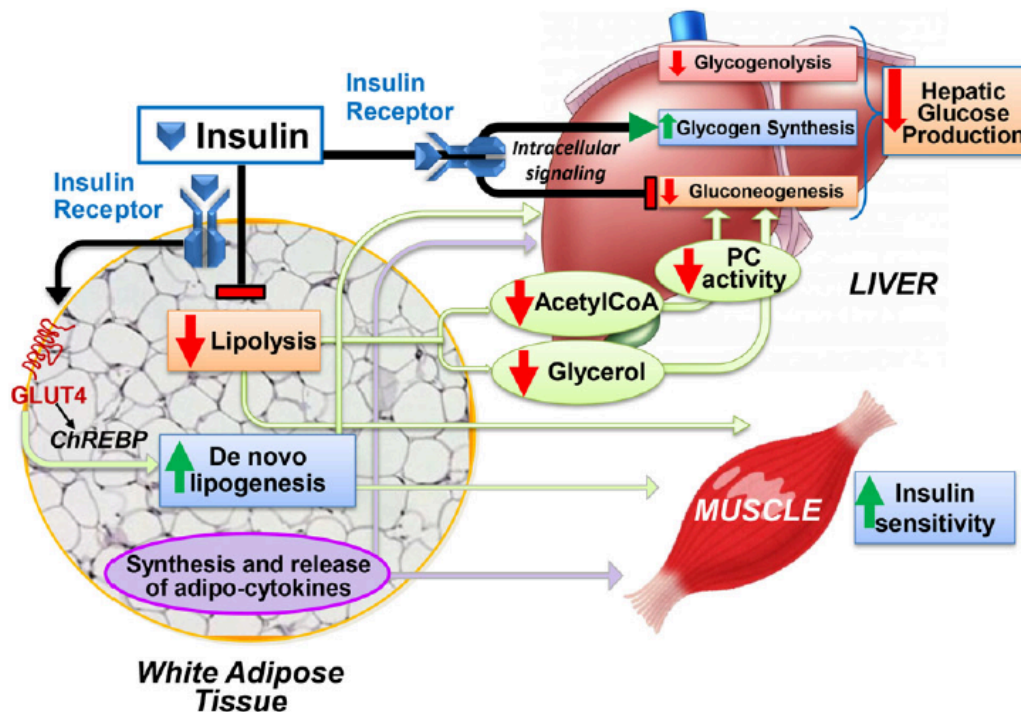


Figura 3. Acción de la insulina en adipocitos, remodelación del tejido adiposo y efectos sistémicos. Santoro, A., McGraw, T. y Kahn, B., 2021. Cell Metabolism.

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es una condición en la que la acción de la hormona insulina se ve disminuida a nivel celular, lo que genera una respuesta ineficaz en diversos procesos metabólicos, especialmente en los relacionados con el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Los principales órganos afectados por esta disfunción son el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo, aunque también pueden involucrarse otros tejidos y sistemas (Santos Lozano, 2022). Más adelante, se abordarán en detalle las vías moleculares implicadas en el desarrollo de esta condición.

Cuando los tejidos desarrollan resistencia a la acción de la insulina, los niveles de glucemia tienden a elevarse. Como mecanismo compensatorio, el páncreas incrementa la secreción de insulina para contrarrestar esta hiperglucemia (James et al., 2021). La aparición de resistencia a la insulina se ve influida por factores genéticos —es decir, predisposición hereditaria— y por factores epigenéticos, relacionados con el entorno, el estilo de vida y el ambiente socioeconómico. Estos últimos han cobrado mayor relevancia en los últimos años (Marusic et al., 2021).

Los individuos con resistencia a la insulina presentan niveles elevados de insulina en sangre, como respuesta adaptativa a la disminución de sensibilidad en los tejidos periféricos. Esta hiperinsulinemia puede presentarse con niveles normales de glucemia en los estadios

iniciales, o asociarse a hiperglucemia cuando el páncreas pierde su capacidad compensatoria. La disfunción progresiva de las células β pancreáticas es uno de los primeros signos detectables en el desarrollo de resistencia a la insulina, marcando el inicio de un deterioro en la homeostasis de la glucosa. Esto se manifiesta clínicamente como hiperglucemia en ayunas y una respuesta anormal en la prueba oral de tolerancia a la glucosa (PTOG) (Miguel Soca, 2010).

Desde una perspectiva molecular, la resistencia a la insulina se caracteriza por una reducción en la eficacia de la insulina para activar el transporte de glucosa hacia las células musculares y adiposas, debido a fallos en los sistemas de transporte intracelular. Asimismo, otra característica clave es la incapacidad del organismo para inhibir adecuadamente la producción hepática de glucosa, lo cual se debe en gran parte a una gluconeogénesis persistentemente elevada. (Reyes et al., 2022).

Las principales consecuencias metabólicas asociadas a esta condición incluyen: hiperglucemia, hipertensión arterial, dislipidemia, acumulación de grasa visceral, aumento de marcadores inflamatorios, disfunción endotelial y un estado protrombótico (Wysham y Shubrook, 2020).

El aumento del tejido adiposo visceral no debe considerarse únicamente como una consecuencia de la resistencia a la insulina, sino también como un factor causal fundamental. En condiciones de sobrecarga lipídica, este tejido se comporta como un órgano endocrino y proinflamatorio activo, secretando ácidos grasos libres y una variedad de citoquinas proinflamatorias que interfieren directamente con la señalización insulínica (García-Torres et al., 2011; Hotamisligil, 2006).

Entre las moléculas secretadas más relevantes se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6), la resistina y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), las cuales son producidas tanto por adipocitos hipertrofiados como por células inmunes infiltradas, especialmente macrófagos (Wellen & Hotamisligil, 2003; Lumeng & Saltiel, 2011). Estas citoquinas activan vías inflamatorias intracelulares como la JNK (c-Jun N-terminal kinase) y la vía IKK/NF- κ B, promoviendo la fosforilación del sustrato del receptor de insulina (IRS-1) en residuos de serina, lo que impide su fosforilación normal en tirosina y bloquea la activación de la vía PI3K/Akt, esencial para la captación de glucosa (Shoelson, Lee & Goldfine, 2006; Hotamisligil, 2006).

Este entorno inflamatorio también se asocia con una reducción en los niveles de adiponectina, una adipocina con propiedades antiinflamatorias e insulinosensibilizantes, lo que contribuye aún más a la disfunción metabólica (Kadowaki & Yamauchi, 2005). De este modo, la expansión del tejido adiposo visceral genera un microambiente inflamatorio crónico de bajo grado que desempeña un papel central en el desarrollo y perpetuación de la resistencia a la insulina (Lumeng & Saltiel, 2011; García-Torres et al., 2011).

Evaluación de insulina

La medición de la insulina se realiza mediante el dosaje de su concentración en suero sanguíneo, siendo los inmunoensayos las herramientas más utilizadas debido a su elevada sensibilidad y especificidad (Darwish, 2006). Estos métodos se basan en la reacción antígeno-anticuerpo, donde la hormona insulina actúa como antígeno y se utiliza un anticuerpo específico para su detección (Darwish, 2006). La incorporación de trazadores

marcados—como enzimas, fluorescentes o quimioluminiscentes—en alguno de los reactivos permite monitorear con precisión la formación del complejo anticuerpo–antígeno mediante una señal detectable (Darwish, 2006; Wild, 2013).

Es fundamental considerar la estructura y heterogeneidad molecular de la insulina, ya que dichas características influyen directamente el diseño óptimo del inmunoensayo (Darwish, 2006). De manera general, la reacción puede describirse mediante el equilibrio químico: $Ac + Ag \leftrightarrow Ag-Ac$, donde Ac representa el anticuerpo y Ag el antígeno (ya sea hormona marcada, estándar o presente en la muestra) (Darwish, 2006). Para hacer visible esta interacción, se utilizan trazadores con alta sensibilidad y especificidad, que no interfieren con la afinidad entre anticuerpo y antígeno (Darwish, 2006).

Los inmunoensayos se clasifican según su diseño en: competitivos o no competitivos —en función de cómo se mide la ocupación del anticuerpo— (Darwish, 2006) y homogéneos o heterogéneos —según si requieren o no separar las fracciones libre y unida de la hormona— (Wild, 2013).

Quimioluminiscencia y su aplicación en el dosaje de insulina

Las sustancias luminiscentes son aquellas que, al ser excitadas electrónicamente, liberan energía en forma de luz. Este fenómeno, conocido como luminiscencia, se basa en el principio de que una molécula, al alcanzar un estado excitado, emite luz cuando regresa a su estado basal. La intensidad de esta emisión lumínica es proporcional a la cantidad de analito presente, lo que permite su cuantificación.

Existen dos tipos principales de luminiscencia aplicadas en inmunoensayos:

- Quimioluminiscencia directa: la luz es emitida directamente por la sustancia excitada.
- Quimioluminiscencia indirecta: la energía del estado excitado se transfiere a otro compuesto (fluoróforo), que emite luz. Este método es más sensible gracias al uso de fluoróforos eficientes.

Las sustancias utilizadas como marcadores en quimioluminiscencia pueden ser:

- Moléculas emisoras de luz (como luminol, isoluminol o ésteres de acridina).
- Enzimas que catalizan la reacción quimioluminiscente (como fosfatasa alcalina o peroxidasa).

La medición de la luz emitida se realiza con un luminómetro, un dispositivo compuesto por una cámara a prueba de luz y una célula fotoeléctrica sensible, que permite registrar la intensidad lumínica con gran precisión (Suescun y González Calvar, 2005).

Estudio de la resistencia a la insulina mediante el índice HOMA-IR

Además de la determinación bioquímica directa de la concentración de insulina, existe un método de evaluación indirecta para estudiar la resistencia a la insulina, el índice HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance)), que permite estimar de forma sencilla la interacción entre la función de las células β pancreáticas y la sensibilidad a la insulina.

El índice HOMA-IR se calcula a partir de concentraciones en ayunas de insulina y glucosa, mediante la siguiente fórmula:

$$HOMA = \frac{INSULINA (\mu UI/ml) \times \left(\frac{GLUCOSA (mg/ml)}{17,857}\right)}{22,5}$$

Este modelo matemático es ampliamente usado por su simplicidad y por brindar una estimación útil del estado metabólico basal del paciente. Es importante destacar que ambos valores (insulina y glucosa) deben obtenerse en condiciones de ayuno para garantizar la validez del cálculo.

Actualmente, se emplean valores de referencia específicos para interpretar el resultado del índice HOMA-IR, los cuales permiten determinar si un paciente presenta resistencia a la insulina, sensibilidad normal o hiperinsulinemia compensatoria (Tahapary et al., 2022).

Valor	Interpretación
≤1,96	Sin resistencia a la insulina
1,96 a 3	Sospecha de resistencia a la insulina
>3	Con resistencia a la insulina

Tabla 1. Valores de referencia de insulinemia. Tahapary et al., 2022

Otros factores estudiados

La glucosa es un carbohidrato esencial para la vida humana, actuando como precursor fundamental en la producción de energía celular. Es el principal sustrato para la generación de adenosín trifosfato (ATP), la molécula energética por excelencia en los tejidos del organismo. Su uso es especialmente notable en células musculares durante el ejercicio de alta intensidad (Enríquez Meza, 2020).

El cerebro, aunque representa aproximadamente el 2 % del peso corporal, consume cerca del 20 % del total de glucosa derivada de la energía en reposo (Mergenthaler et al., 2013; Jais et al., 2016). Esta dependencia de la glucosa, esencial para mantener funciones como el potencial de membrana, transporte axonal y síntesis de neurotransmisores, también se extiende a todos los tejidos del organismo como fuente energética clave (Dienel, 2019).

El aporte de hidratos de carbono —procedentes no solo de azúcares o harinas, sino también de alimentos integrales como frutas, verduras y cereales— es fundamental para reponer e incrementar los depósitos de glucógeno en hígado y músculos, necesarios tanto en condiciones de esfuerzo físico como en reposo (Ivy et al., 2000; van Hall et al., 2000). Es importante destacar que la sacarosa —un disacárido formado por glucosa y fructosa— proporciona energía de rápida asimilación, favoreciendo la resíntesis rápida de glucógeno hepático en recuperación post-ejercicio (Mergenthaler et al., 2013; Ivy et al., 2000).

La glucosa ingerida puede seguir tres destinos principales:

- Ser utilizada de manera inmediata a través de las vías glucolíticas.
- Almacenarse en forma de glucógeno en el hígado y los músculos (aunque el glucógeno muscular sólo se utiliza localmente como fuente de energía).
- Convertirse en ácidos grasos para ser almacenados como grasa.

En condiciones fisiológicas y con un consumo moderado, los glúcidos favorecen una recuperación eficiente en personas con alta demanda energética. Sin embargo, en contextos de vida sedentaria combinados con dietas hipercalóricas, su ingesta excesiva se convierte en un importante factor epigenético. Este desequilibrio favorece el desarrollo de resistencia a la insulina, que, sostenida en el tiempo, puede evolucionar hacia enfermedades como la DM-2 (Partearroyo et al., 2013).

Los triglicéridos son moléculas lipídicas constituidas por una molécula de glicerol unida a tres ácidos grasos, saturados o insaturados. Representan una fuente energética fundamental, especialmente en el hígado y el tejido adiposo, y cumplen un rol clave en el metabolismo energético (Carvajal Carvajal, 2017).

Dado que los lípidos son insolubles en medios acuosos, su transporte plasmático requiere de lipoproteínas. En conjunto con los triglicéridos, las lipoproteínas transportan colesterol, fosfolípidos y apolipoproteínas. Los triglicéridos se alojan en el núcleo hidrofóbico de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), como los quilomicrones (QM) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Estas partículas presentan una estructura esférica, donde los lípidos apolares ocupan el núcleo y los componentes más polares se sitúan en la periferia.

-Triglicéridos exógenos: proceden de la dieta y son transportados por los quilomicrones desde el intestino.

-Triglicéridos endógenos: se sintetizan en el hígado y circulan en forma de VLDL.

La lipoproteína lipasa, fijada a las membranas endoteliales del tejido muscular y adiposo, es responsable de la hidrólisis de los triglicéridos en las LRT. Esta enzima permite la captación de los ácidos grasos resultantes, que pueden almacenarse en el tejido adiposo o utilizarse como fuente de energía en el tejido muscular (Ibarretxe et al., 2021).

La concentración plasmática de triglicéridos refleja el equilibrio entre su producción hepática y su degradación periférica. Cuando este equilibrio se altera —ya sea por una sobreproducción hepática o una deficiente hidrólisis— puede desarrollarse hipertrigliceridemia.

-Hipertrigliceridemias congénitas: resultan de mutaciones genéticas que afectan enzimas clave, como la LPL, apolipoproteína C-II, lipasa hepática o la proteína transportadora de ésteres de colesterol.

-Hipertrigliceridemias adquiridas: como en la DM-2, la resistencia a la insulina impide la correcta inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo. Esto conduce a un exceso de ácidos grasos libres en circulación, que el hígado convierte en VLDL ricas en triglicéridos. Además, la activación deficiente de la LPL impide su adecuada degradación, contribuyendo aún más a la hipertrigliceridemia (Rodríguez, 2002).

Determinación de glucemia y triglicéridos: Fotocolorimetría.

En el presente estudio, la técnica analítica utilizada para la cuantificación de las concentraciones plasmáticas de glucosa y triglicéridos fue la fotocolorimetría, un método ampliamente empleado en el análisis bioquímico clínico.

La fotolorimetría se basa en la capacidad que tienen las moléculas presentes en una solución de absorber luz a una determinada longitud de onda. Cuanto mayor es la cantidad del analito presente, mayor será la absorción de radiación. Este principio permite relacionar cuantitativamente la absorbancia de una muestra con la concentración del analito (Lupo y Rigalli, 2021).

El sistema funciona haciendo incidir luz monocromática —es decir, de una única longitud de onda, seleccionada en función del analito de interés— sobre la muestra. Esta luz proviene de una fuente luminosa cuya intensidad y pureza pueden ser controladas. Parte de la radiación será:

- Absorbida por las moléculas del analito.
- Dispersada por la muestra.
- Transmitida sin interactuar con las partículas presentes.

La suma de estas tres fracciones (radiación absorbida, dispersada y transmitida) equivale a la intensidad de la radiación incidente. La magnitud de la absorción se mide como absorbancia, parámetro central de este análisis.

El fundamento físico que sustenta este método se rige por la ley de Lambert-Beer, la cual establece que la absorbancia de una solución es directamente proporcional a la concentración del soluto y a la longitud del trayecto óptico a través del cual pasa la luz (Del Valle y Cornejo, 2014). Esta relación matemática permite calcular de forma precisa las concentraciones de glucosa y triglicéridos en el plasma, siempre que se disponga de calibradores y controles adecuados.

DESÓRDENES METABÓLICOS

La resistencia a la insulina, cuando se mantiene de forma crónica, puede desencadenar una serie de trastornos metabólicos. A continuación, se desarrollan las alteraciones más frecuentes asociadas a este fenómeno:

1. Obesidad

La obesidad es una condición médica caracterizada por el exceso de tejido adiposo que puede conllevar efectos adversos para la salud. Se define comúnmente mediante el índice de masa corporal (IMC), calculado dividiendo el peso (en kilogramos) por el cuadrado de la altura (en metros). Un IMC superior a 30 indica obesidad (NIDDK, 2024). Este trastorno se manifiesta por el aumento del tamaño (hipertrofia) y del número (hiperplasia) de los adipocitos. El tejido adiposo es un órgano endocrino complejo que cumple funciones en el almacenamiento energético, y representa entre el 2% y el 70% del peso corporal, dependiendo del individuo (Roden y Shulman, 2019). Cuando los adipocitos no pueden almacenar más triglicéridos, se inicia un proceso denominado adipogénesis, donde se generan nuevos adipocitos, aumentando la capacidad de almacenamiento lipídico.

Los depósitos adiposos pueden clasificarse como:

- Subcutáneos: localizados en regiones glúteas, femorales y abdominales.
- Viscerales: localizados en estructuras como el epiplón, mesenterio, regiones cardiovasculares y perirrenal.

Una ingesta elevada de hidratos de carbono favorece la acumulación de grasa en ambos tipos de depósitos. Esta acumulación promueve un estado inflamatorio crónico de bajo grado y disfunción adipocitaria (Ahmed et al., 2021).

Factores genéticos, neurológicos, hormonales, ambientales y conductuales (como el sedentarismo) contribuyen al desarrollo de esta patología. A nivel central, la regulación del apetito se controla por el sistema neuroendocrino hipotalámico, que integra señales periféricas como:

- Grelina (estimulante del apetito u orexígena), secretada por el estómago en ayuno.
- Colecistoquinina (CCK) y péptido YY (PYY), secretados tras la ingesta, con efectos anorexígenos.

Además, el tejido adiposo secreta múltiples factores hormonales conocidos como adipoquinas, entre ellas:

- Leptina: regula el apetito y el balance energético. Aunque sus niveles son elevados en personas obesas, su eficacia se ve disminuida por una posible resistencia leptínica.
- Adiponectina: con efectos antiinflamatorios e insulinosensibilizantes, suele estar disminuida en la obesidad.

La hiperinsulinemia compensatoria, típica de la resistencia a la insulina, también participa en el desarrollo y mantenimiento del estado obesogénico, especialmente en presencia de una dieta rica en ultraprocesados (Joseph y Golden, 2017).

2. Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico

La EHGNA es una entidad clínica de creciente prevalencia, caracterizada por la acumulación excesiva de lípidos en el hígado, en ausencia de causas secundarias como el consumo excesivo de alcohol, el uso de fármacos hepatotóxicos o infecciones hepáticas virales crónicas. Este trastorno abarca un espectro histopatológico que va desde la **esteatosis hepática simple** (acumulación de triglicéridos sin inflamación) hasta la **esteatohepatitis no alcohólica**, que se caracteriza por inflamación, daño hepatocelular y fibrosis, con el potencial de progresar a cirrosis o carcinoma hepatocelular (Lazarus, 2021).

El mecanismo fisiopatológico fundamental consiste en un desequilibrio entre la captación y la eliminación de ácidos grasos en los hepatocitos, resultando en la acumulación de triglicéridos intracelulares. Este fenómeno puede estar promovido por la resistencia a la insulina, que altera el metabolismo lipídico hepático, promoviendo tanto la lipogénesis como la reducción de la oxidación y exportación de grasas.

La acumulación de triglicéridos en el hepatocito depende principalmente de la disponibilidad de ácidos grasos libres, los cuales provienen de tres fuentes principales:

- Lipólisis del tejido adiposo: es la fuente predominante de ácidos grasos. En contextos de obesidad, donde la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo se ve sobrepasada, aumenta la liberación de ácidos grasos hacia la circulación. Este proceso se ve exacerbado en

situaciones de resistencia a la insulina, dado que la insulina inhibe fisiológicamente la lipólisis en el adipocito.

-Lipogénesis de novo intrahepática: representa cerca del 25% de los ácidos grasos acumulados en el hígado. Esta vía se ve estimulada por una dieta rica en carbohidratos, especialmente carbohidratos simples y fructosa, los cuales son potentes inductores de la síntesis hepática de lípidos.

-Ingesta dietaria directa de lípidos: contribuye aproximadamente con el 15% de los ácidos grasos hepáticos. Su influencia se incrementa cuando más del 30% del aporte calórico total de la dieta proviene de grasas (Crespo et al., 2021).

La enfermedad por hígado graso no debe considerarse una condición aislada, sino parte de una enfermedad multisistémica. Su desarrollo implica alteraciones metabólicas y disfunción en órganos extrahepáticos. Es reconocida como el componente hepático del síndrome metabólico, siendo la resistencia a la insulina el nexo fisiopatológico común entre ambos procesos.

EHGNA y síndrome metabólico mantienen una relación bidireccional:

-La EHGNA contribuye a la agravación de la resistencia a la insulina, favoreciendo la dislipidemia aterogénica.

La resistencia a la insulina es el principal vínculo fisiopatológico entre la EHGNA y la DM-2. La resistencia a la insulina promueve el aumento de lipólisis en tejido adiposo, elevando los ácidos grasos libres que se acumulan en el hígado, generando esteatosis hepática. Esta acumulación lipídica induce estrés oxidativo, inflamación y disfunción mitocondrial, contribuyendo al desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y agravando la resistencia a la insulina sistémica. A su vez, la resistencia a la insulina hepática impide la inhibición de la gluconeogénesis, aumentando la glucemia y favoreciendo el desarrollo de DM-2. Además, la alteración de adipocinas (como la disminución de adiponectina y el aumento de TNF- α e IL-6) y la disbiosis intestinal refuerzan el estado inflamatorio y metabólico disfuncional. Esta relación bidireccional implica que la EHGNA no solo es una consecuencia frecuente de la DM-2, sino también un factor de riesgo independiente para su aparición (Tilg et al., 2021; Cusi, 2016; Bril & Cusi, 2017).

-La prevalencia de EHGNA es significativamente mayor en pacientes con DM-2, y a su vez, los individuos con hígado graso tienen un mayor riesgo de desarrollar DM-2. La prevalencia de la EHGNA en pacientes con DM-2 es notablemente alta; estudios reportan valores entre el 42 % y más del 65 % de los diabéticos afectados (Petronella et al., 2014; Younossi et al., 2023).

3. Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico representa una alteración del metabolismo energético, caracterizada por un conjunto de anormalidades bioquímicas y clínicas interrelacionadas que incrementan el riesgo cardiovascular y de desarrollar DM-2.

Este desequilibrio metabólico está asociado a un estado de inflamación crónica de bajo grado, acompañado de un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que generan estrés oxidativo y daño tisular generalizado (Fahed et al., 2021).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce a la insulinoresistencia como el eje patogénico común en el desarrollo de los componentes individuales del síndrome metabólico. En 1998, la OMS propuso una definición inicial basada en la presencia de resistencia a la insulina más dos de los siguientes factores de riesgo: hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia y obesidad (Puchulu, 2008).

Actualmente, el síndrome metabólico se diagnostica cuando una persona presenta al menos tres de los siguientes cinco criterios:

Parámetro	Umbral Diagnóstico
Circunferencia abdominal	>102 cm en hombres, >88 cm en mujeres
Triglicéridos	≥150 mg/dl
Colesterol HDL	<40 mg/dl (hombres), <50 mg/dl (mujeres)
Presión arterial	≥130/85 mmHg
Glucemia en ayunas	≥100 mg/dl

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico. Estos parámetros pertenecen a definiciones de la NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program & Adult Treatment Panel III).

Este conjunto de alteraciones es altamente prevalente en la población adulta, y se asocia con un aumento significativo del riesgo de enfermedades cardiovasculares, DM-2, hígado graso y otras complicaciones metabólicas (Rezzani y Franco, 2021).

El síndrome metabólico tiene varias causas que actúan de modo conjunto, y llevan al profesional médico a su estudio (Jiménez Franco et al. 2023). Entre ellas están:

- Genética: Origen étnico.
- Resistencia a la insulina.
- Sobrepeso y obesidad.
- Inflamación generalizada.
- Estilo de vida sedentario.
- Edad avanzada (aunque cada vez se ven pacientes más jóvenes con síndrome metabólico).
- Historia familiar.

4. Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial se define como una elevación persistente de la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o de la presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg (Jiménez Franco et al., 2023).

En el contexto del síndrome metabólico, la resistencia a la insulina juega un papel central en la génesis de la hipertensión arterial. La insulina, en condiciones normales, ejerce un efecto vasodilatador sobre el endotelio; sin embargo, en la resistencia a la insulina, esta vía se ve afectada, facilitando mecanismos vasoconstrictores.

Entre los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de hipertensión arterial en pacientes con resistencia a la insulina, destacan:

-Estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): La insulina potencia la activación de la angiotensina II, contribuyendo a la vasoconstricción sistémica y retención de sodio en el riñón.

-Efectos de los ácidos grasos libres (AGL): Elevados en estados de resistencia a la insulina, los AGL promueven estrés oxidativo y reducen la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), favoreciendo la contracción vascular.

-Aumento de la actividad simpática: La resistencia a la insulina se asocia con una mayor actividad del sistema nervioso simpático, elevando el tono vascular.

-Reabsorción renal de sodio: La insulina estimula la absorción de sodio en el túbulo proximal a través de los transportadores NHE3, NBCe1 y SGLT2. Esto contribuye a una expansión del volumen intravascular y elevación de la presión arterial (Soleimani et al., 2023).

-Endotelina-1: La resistencia a la insulina incrementa los niveles circulantes de endotelina-1, un potente vasoconstrictor endotelial.

Adicionalmente, la resistencia a la insulina incrementa la viscosidad sanguínea, genera un estado protrombótico y favorece la secreción de citoquinas proinflamatorias por el tejido adiposo, lo que potencia el riesgo de enfermedades cardiovasculares y DM-2 (Fahed et al., 2021).

5. Diabetes Mellitus Tipo 2

La DM-2 es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia persistente, consecuencia de una secreción insuficiente de insulina, combinada con una resistencia tisular a su acción. Esta condición genera daños progresivos en múltiples órganos: corazón, vasos sanguíneos, ojos, riñones, y sistema nervioso (Asociación Latinoamericana de Diabetes, 2019).

Más del 90% de los casos de diabetes corresponden a DM-2. Su fisiopatología incluye dos defectos principales:

-Disfunción de las células β pancreáticas: Se reduce la secreción de insulina, limitando la capacidad del cuerpo para mantener niveles fisiológicos de glucosa.

-Resistencia a la insulina: provoca aumento en la producción hepática de glucosa y disminución de su captación en tejidos periféricos (músculo esquelético, hígado y tejido adiposo).

Ambos mecanismos coexisten desde fases tempranas de la enfermedad, aunque la disfunción β -celular tiende a ser más determinante en la progresión de la hiperglucemia (García García et al., 2020).

La fisiopatología de la DM2 no puede ser explicada únicamente por la resistencia a la insulina o la disfunción de las células β pancreáticas. En este sentido, DeFronzo (2009) propuso el concepto del “Octeto Ominoso”, un modelo que identifica ocho alteraciones interrelacionadas responsables del deterioro progresivo del control glucémico en estos pacientes.

Estas alteraciones incluyen:

Disminución de la secreción de insulina por disfunción de las células β .

Resistencia a la insulina en el músculo esquelético, que reduce la captación periférica de glucosa.

Aumento de la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis).

Hiperactividad del glucagón debido a disfunción de las células α pancreáticas.

Aumento de la reabsorción de glucosa a nivel renal, por sobreexpresión de los cotransportadores SGLT2.

Disminución del efecto incretina, particularmente de GLP1 y GIP, lo que afecta la secreción posprandial de insulina.

Resistencia a la insulina en el tejido adiposo, con aumento de la lipólisis y liberación de ácidos grasos libres.

Disfunción del sistema nervioso central, especialmente en el hipotálamo, con alteración en la regulación del apetito y la homeostasis energética.

Este modelo multidimensional enfatiza que la DM2 es una enfermedad sistémica, crónica y progresiva, cuyo abordaje terapéutico debe considerar más que el control glucémico aislado. Por lo tanto, estrategias que actúen sobre varios de estos mecanismos en simultáneo pueden ofrecer un mayor beneficio clínico y retrasar la progresión de la enfermedad.

6. Síndrome de Ovario Poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino metabólico frecuente en mujeres en edad reproductiva, caracterizado por hiperandrogenismo, alteraciones menstruales

y, en muchos casos, morfología ovárica poliquística. Un hallazgo central en su fisiopatología es la presencia de insulinoresistencia, incluso en mujeres con normopeso, aunque la obesidad la agrava considerablemente. La hiperinsulinemia compensatoria que resulta de la resistencia a la insulina no solo incrementa el riesgo de alteraciones metabólicas como intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2, sino que también desempeña un papel fundamental en la disfunción ovárica (Teede et al., 2022).

A nivel molecular, se ha observado un desacoplamiento en las vías de señalización de la insulina: en tejidos periféricos como músculo y tejido adiposo predomina la resistencia en la vía metabólica (PI3K/Akt), mientras que las vías esteroidogénicas (MAPK/ERK) permanecen activas en el ovario (Stephens et al., 2019). Esta disociación permite que la insulina actúe sinérgicamente con la LH (hormona luteinizante) para potenciar la esteroidogénesis en células de la teca, aumentando la producción de andrógenos. Además, la hiperinsulinemia reduce la síntesis hepática de SHBG (Globulina Fijadora de Hormonas Sexuales), incrementando la fracción libre de testosterona y exacerbando el hiperandrogenismo (Zhao et al., 2023). Estos mecanismos explican cómo la resistencia a la insulina contribuye tanto a las manifestaciones clínicas reproductivas del SOP como a la asociación del síndrome con mayor riesgo cardiometabólico (Legro et al., 2013).

Fisiopatología de la Insulinoresistencia

La resistencia a la insulina se define como la incapacidad de los tejidos periféricos para responder adecuadamente a niveles fisiológicos de insulina, lo que impide una captación eficiente de glucosa desde la sangre hacia el interior celular. Como mecanismo compensatorio, las células β del páncreas aumentan la producción de insulina, generando hiperinsulinemia (Lee et al., 2022).

Entre los tejidos involucrados, el músculo esquelético es fundamental desde un punto de vista cuantitativo en la eliminación de glucosa, ya que representa el principal destino de glucosa posprandial. Sin embargo, el hígado y el tejido adiposo son considerados críticos desde una perspectiva cualitativa, al ser claves en la regulación de la señalización insulínica y la homeostasis glucémica.

En las sociedades modernas, la dieta habitual consiste en mezclas de hidratos de carbono, grasas y proteínas. Los hidratos de carbono son representados principalmente por el almidón (polisacárido de glucosa) y la sacarosa (disacárido compuesto por glucosa y fructosa). Durante la digestión, estos se degradan hasta monosacáridos, los cuales son absorbidos a través de la mucosa intestinal para su posterior metabolización intracelular.

La glucosa es el principal monosacárido circulante, aunque la fructosa y la galactosa también están presentes en la dieta, especialmente en el caso de alto consumo de frutas o productos lácteos. Tras su absorción, estos monosacáridos son transportados al hígado por la vena porta, donde fructosa y galactosa son convertidas en intermediarios del metabolismo de la glucosa, compartiendo finalmente el mismo destino metabólico.

Durante el período posprandial, especialmente tras comidas ricas en hidratos de carbono, el hígado no es capaz de captar toda la glucosa entrante para su conversión en glucógeno hepático, permitiendo que una parte de esta glucosa pase a la circulación sistémica. La glucosa así distribuida puede ser utilizada por los distintos tejidos, donde se almacena como glucógeno, siendo el músculo esquelético el principal sitio de reserva (alrededor de dos

tercios del total corporal), seguido por el hígado. En otros tejidos, la capacidad de almacenamiento es escasa.

En condiciones normales, la glucemia en ayuno se mantiene entre 74 y 100 mg/dL, aunque tras la ingesta de alimentos se observan picos transitorios de glucosa e insulina (Figura 5). No obstante, cuando la ingesta de hidratos de carbono es elevada y constante, como suele ocurrir en la dieta occidental contemporánea, estos picos se repiten de forma crónica, favoreciendo la progresiva desensibilización de los receptores celulares a la acción de la insulina. Esto conduce al desarrollo de resistencia a la insulina, que es el punto de partida fisiopatológico de diversas enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares (Blanco A. y Blanco G., 2016).

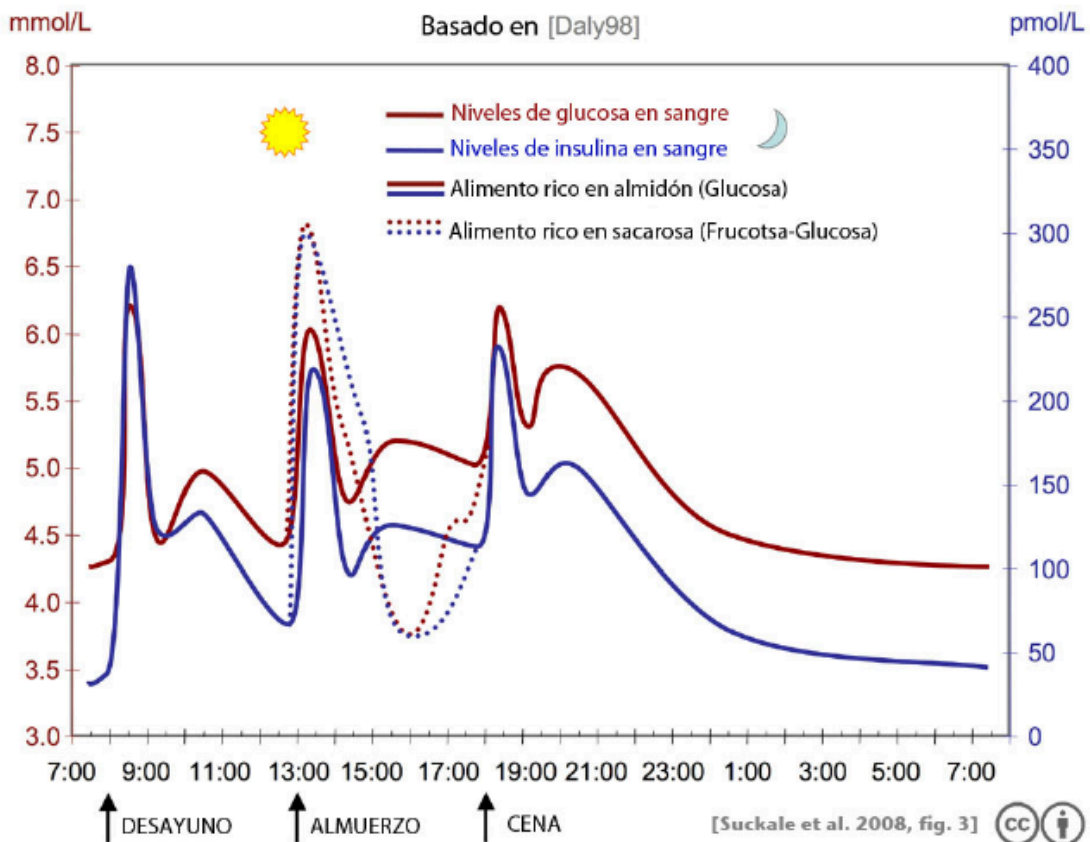


Figura 5. Niveles de glucemia e insulina luego de cada ingesta de alimentos ricos, en almidón y en sacarosa, 2008, por *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. Suckale, J., y Solimena, M.

Cuando el consumo de glúcidos resulta exagerado, existe un desequilibrio del balance energético con mayor ingreso de moléculas fuente de energía, que las que pueden consumirse. Un estado de excedente crónico de glucosa, provocará una exigencia constante y desmedida de las acciones por parte de la insulina. La acción de dicha hormona, será activar el ingreso a las células, de las moléculas de glucosa remanentes en el torrente sanguíneo. Dichas células, al tener aporte suficiente de moléculas energéticas, al no poder funcionar de reservorio de las mismas, o verse sobrepasado el almacenamiento (hígado y músculo esquelético), comenzarán a volverse refractarias a la señalización de la insulina. El músculo esquelético es un gran reservorio de glucosa circulante y representa hasta el 70% de la

eliminación de glucosa en sangre. El resultado directo de la resistencia muscular a la insulina es una disminución de la absorción de glucosa por parte del tejido muscular. La glucosa también irá al hígado, donde se produce la lipogénesis de novo. Las tasas altas de lipogénesis, aumentan el contenido de triglicéridos plasmáticos y crean un entorno de exceso de sustrato energético, lo que aumenta la RI en todo el cuerpo, de esta forma se contribuye al depósito ectópico de lípidos, dentro y alrededor de los órganos viscerales y tejidos musculares (Freeman et al. 2023).

Acumulación ectópica de lípidos y resistencia a la insulina

El tejido adiposo es el principal reservorio de grasa del organismo. Su capacidad de almacenamiento depende tanto del número de adipocitos como de la cantidad de triacilgliceroles almacenados en cada célula. Sin embargo, en ciertas condiciones como la lipodistrofia, este tejido pierde su capacidad de amortiguar el ingreso posprandial de ácidos grasos, los cuales terminan siendo redistribuidos hacia otros tejidos metabólicamente activos. Esta redistribución anómala contribuye a la alteración de la señalización de la insulina y al desarrollo de una resistencia severa a su acción.

Cuando el almacenamiento lipídico del tejido adiposo se ve saturado, los ácidos grasos comienzan a depositarse de manera ectópica en órganos como el hígado, músculo esquelético, corazón y páncreas, lo que compromete su función fisiológica. Esta lipotoxicidad también afecta al metabolismo lipídico general: el aumento del flujo de ácidos grasos desde el tejido adiposo hacia el hígado estimula la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminuye la degradación de lipoproteínas ricas en triglicéridos por acción de la lipoproteína lipasa (LPL) y acelera el catabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Este desequilibrio, junto con la disminución de la sensibilidad tisular a la INS, favorece la aparición de hiperglucemia crónica.

Tal como se observa en la Figura 6, la sobrecarga lipídica, en el contexto de una dieta hipercalórica, conduce a un aumento de la absorción de triglicéridos desde el intestino en forma de quilomicrones ricos en los mismos (CM-TAG). Cuando la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo se ve superada, los TG circulantes se transfieren hacia órganos periféricos a través de VLDL y LPL, incrementando los niveles plasmáticos de ácidos grasos no esterificados (AGNE o NEFA) y triglicéridos. La oxidación mitocondrial ineficiente de lípidos en estos tejidos favorece su acumulación crónica, lo cual está estrechamente vinculado al desarrollo de resistencia a la insulina y a elevaciones persistentes de glucosa plasmática (Chandrasekaran y Weiskirchen, 2024).

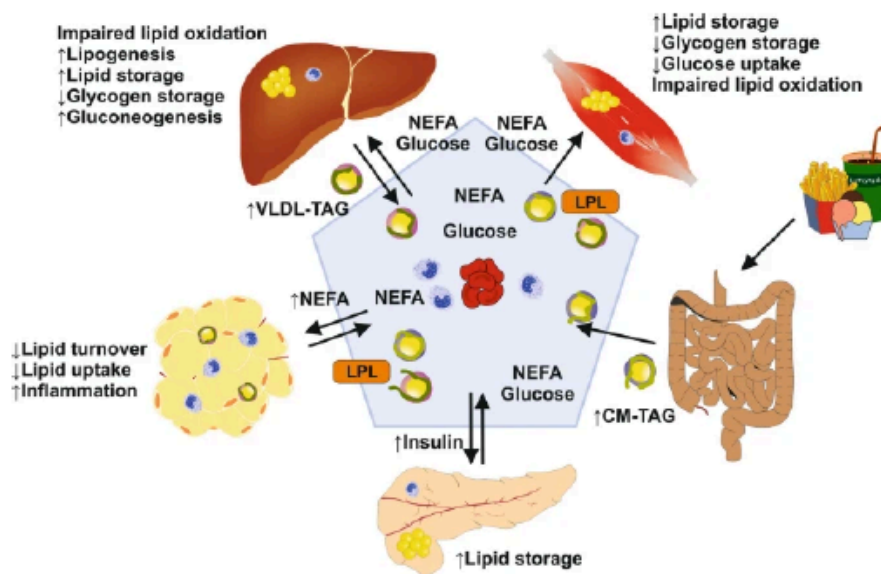


Figura 6. Mecanismos celulares y moleculares de resistencia a la insulina, por Chandrasekaran, P., Weiskirchen, R., 2024. Springer link.

Desde el punto de vista molecular, la acumulación ectópica de lípidos provoca resistencia a la insulina por la acción de diversos metabolitos lipídicos bioactivos, como el diacilglicerol (DAG), el ácido lisofosfatídico (LPA), las ceramidas y las acilcarnitinas, que actúan como segundos mensajeros intracelulares. En el interior celular, los ácidos grasos son esterificados rápidamente en acil-CoA, el cual se incorpora a una cadena de glicerol dando lugar a LPA, DAG y TG por medio del proceso de lipogénesis.

Particularmente, los niveles elevados de DAG hepático inducen la translocación de isoformas específicas de la proteína quinasa C (PKC ϵ en hígado y PKC θ en músculo) a la membrana plasmática. Estas enzimas interfieren con la señalización de la insulina al fosforilar el receptor de insulina tirosina quinasa (IRTK) en el residuo Thr1160, lo que inhibe la actividad del sustrato del receptor de insulina 2 (IRS-2), la fosfatidilinositol-3-OH quinasa (PI3K) y la Akt2, bloqueando así las rutas que permiten la captación de glucosa por parte de las células (ver Figura 7).

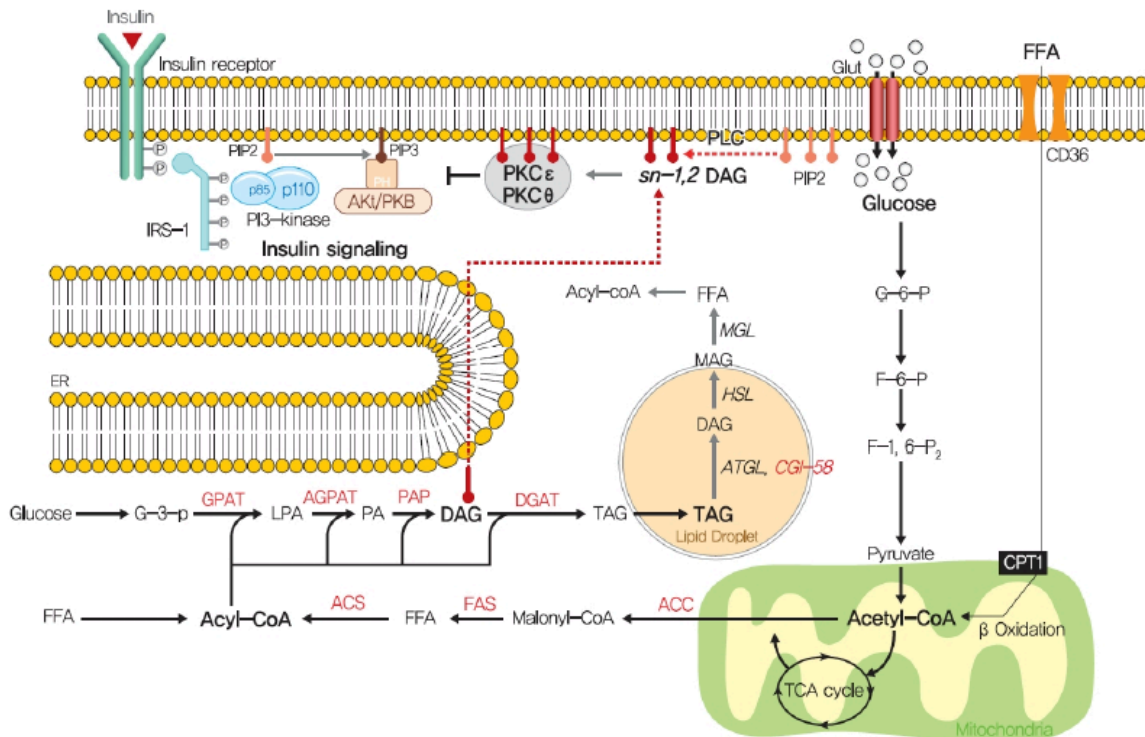


Figura 7. Resistencia a la insulina: de mecanismos a estrategias terapéuticas, por Lee, S., Park, S. Y., y Choi, C., 2022. Diabetes y metabolismo journal.

Inflamación y resistencia a la insulina

Los depósitos de grasas, o tejido adiposo constituyen un activo órgano endocrino que juega un papel importante en la regulación del balance energético y la homeostasis nutricional. Produce hormonas proteínicas como leptina, adiponectina, resistina y citoquinas proinflamatorias principalmente interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral α (TNF α).

En principio, Leptina y adiponectina favorecen la acción de la insulina en hígado y músculo esquelético, es decir, tienen acción anti diabetógena por su capacidad de disminuir la síntesis de triglicéridos y de estimular la beta oxidación de los ácidos grasos.

A su vez, el tejido adiposo produce respuesta inflamatoria, la cuál está relacionada con la resistencia a la insulina de dos maneras. En primer lugar, la estimulación de los intermediarios de señalización inflamatoria conduce directamente a la fosforilación de serina del IRS-1 en hepatocitos y miocitos, induciendo resistencia a la insulina. En segundo lugar, dentro del tejido adiposo, la infiltración de células inflamatorias puede alterar el metabolismo de los lípidos de los adipocitos, y se produce TNF- α . Y, este factor promueve la lipólisis y cambios en la producción de citoquinas, como la IL-6. Los factores proinflamatorios como la IL-6, el TNF- α , las especies reactivas de oxígeno (ROS) y la hipoxia reducen los niveles plasmáticos de adiponectina. La adiponectina activa la señalización de AMPK y del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- α) que promueven una mayor oxidación de ácidos grasos y absorción de glucosa en los músculos, al tiempo que suprime la gluconeogénesis en los tejidos hepáticos. Por lo tanto, al disminuir la adiponectina induce resistencia a la insulina, aumentando la producción endógena de glucosa en hígado, y disminuyendo la actividad de la vía de señalización de PPAR- α (Vázquez Jiménez, 2017).

Disfunción mitocondrial y resistencia a la insulina

El aporte excesivo de ácidos grasos libres al hígado conduce a una adaptación a nivel mitocondrial aumentando los procesos de β -oxidación y, por tanto, generando un flujo excesivo de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial. Esto da como resultado una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que puede exceder los mecanismos antioxidantes normales, lo que lleva al estrés oxidativo. Las ROS se comportan como un agente oxidante muy potente, generando un daño indiscriminado a nivel de diversas estructuras celulares, incluyendo DNA, membranas lipídicas y proteínas. Entre las membranas lipídicas dañadas, se encuentra la membrana mitocondrial.

Además, la sobrealimentación crónica aumenta los niveles de malonil- CoA, lo que promueve la síntesis de ácidos grasos. Por otro lado, esto lleva a inhibir la carnitina -aciltransferasa I. Los ácidos grasos no pueden ser oxidados en mitocondrias, afectando a la cadena de transporte de electrones e incluso causando mutaciones en el DNA mitocondrial, lo que conduce a la disfunción de la mitocondria.

Por otro lado, las ROS son capaces de estimular la síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias, y de activar vías proapoptóticas iniciando así la muerte celular programada, dando lugar a un fenómeno que se conoce como lipoapoptosis. (Crespo et al. 2021).

Como se ha expresado en el apartado "Inflamación y resistencia a la insulina", los radicales libres (o ROS) producidos liberan factores proinflamatorios como la IL-6, el TNF- α . Estas especies ROS junto a la hipoxia, reducen los niveles plasmáticos de adiponectina. Por lo tanto, por un mecanismo que afecta a las mitocondrias, también disminuye la adiponectina e induce RI (Chandrasekaran y Weiskirchen, 2024).

Estrés del retículo endoplásmico y resistencia a la insulina

Dentro de las células existe un complejo sistema de membranas intracelulares responsable del plegado y tráfico de una amplia gama de proteínas, que se conoce como retículo endoplásmico (RE). En condiciones patológicas o estresantes, como un exceso de ácidos grasos libres, la función del RE se ve alterada, aumentando así las proteínas no plegadas. A este hecho se le conoce con el término de estrés del RE. Este tipo de estrés celular desencadena una respuesta adaptativa llamada respuesta a proteínas desplegadas (Unfolded Protein Response, UPR), la cual está mediada por diferentes proteínas sensores de estrés encargadas de resolver el defecto en el plegamiento de las proteínas. Ante un estrés persistente del RE, la adaptación comienza a fallar y se produce la apoptosis, posiblemente mediada por perturbaciones en el calcio intracelular, formación de ROS y activación de vías intracelulares proinflamatorias y factores proapoptóticos. Este estrés del RE altera la señalización de la insulina, contribuyendo al desarrollo de la resistencia a la insulina y la diabetes. Se ha demostrado una estrecha correlación entre el estrés del RE, la inflamación y la resistencia a la insulina. Resulta interesante mencionar que la existencia de estrés del RE ha sido reportado en hígado y tejido adiposo en humanos con obesidad y que su condición mejora cuando el paciente reduce de peso (Gregor et al. 2009).

OBJETIVOS

Objetivo general

Relacionar bioquímicamente parámetros involucrados en pacientes del Laboratorio de Análisis Clínicos de la Policlínica Gipúzkoa de Donostía - San Sebastián, España, con sospecha de resistencia a la insulina, que pudieran alertar sobre el posible desarrollo de futuras enfermedades metabólicas.

Objetivos particulares

- Caracterizar demográficamente la población de estudio con hiperinsulinemia.
- Evaluar los parámetros metabólicos clave: glucemia, triglicéridos e insulina en ayunas en la población con hiperinsulinemia.
- Determinar la frecuencia y distribución de la resistencia a la insulina en la población en estudio, utilizando el índice HOMA-IR.
- Analizar la frecuencia de valores de glucemia y trigliceridemia en ayunas en individuos con hiperinsulinemia y su relación con la disfunción insulínica.
- Identificar y cuantificar las patologías metabólicas y crónicas presentes en la población con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.

DISEÑO METODOLÓGICO

Áreas de estudio

Endocrinología, inmunología, bioquímica clínica.

Tipo de estudio

Retrospectivo estadístico.

El presente trabajo constituye un estudio retrospectivo de carácter estadístico, llevado a cabo en el Laboratorio de Análisis Clínicos de la Policlínica Gipúzkoa, en Donostia - San Sebastián, España, contando con acceso legítimo a la información al formar parte del personal de dicho laboratorio. La recolección de datos se llevó a cabo a través de los sistemas informáticos institucionales ATLAS y CASIOPEA, garantizando en todo momento el anonimato de los pacientes involucrados al utilizar sólo números de protocolo asignados por el laboratorio como identificación de los mismos. Para el procesamiento y análisis estadístico se utilizaron los parámetros: media, desviación estándar, mínimo y máximo; los datos fueron organizados en una base de datos en OpenOffice. Los datos utilizados en este estudio fueron proporcionados por el Laboratorio de Análisis Clínicos de la Policlínica Gipúzkoa de Donostía - San Sebastián, España.

Universo y muestra

El universo del estudio incluyó a todos los pacientes con solicitudes bioquímicas de glucemia, trigliceridemia e insulinemia realizadas entre el 1 de enero y el 18 de agosto de 2025 en el Laboratorio de Análisis Clínicos de la Policlínica Gipuzkoa, en Donostia-San Sebastián, España.

La hiperinsulinemia se definió como una concentración sérica de insulina igual o superior a 24,9 UI/mL, valor que corresponde al límite superior del rango de referencia establecido por el fabricante del método y del equipo utilizados (Elecsys® Insulin, ECLIA, Roche, Cobas e 411). Según las especificaciones del fabricante, el rango de referencia para insulina en ayunas en población sana es de 2,6 a 24,9 IU/mL, calculado a partir de los percentiles 5° y 95° de una muestra de individuos sanos.

La muestra final se seleccionó mediante muestreo crítico deliberado, incluyendo únicamente aquellos pacientes ambulatorios que cumplieran con criterios bioquímicos específicos. De un total de 840 muestras analizadas, se seleccionaron 60 que cumplían con los siguientes:

-Criterios de inclusión:

Solicitudes médicas con dosaje de insulina cuyos resultados sean $\geq 24,90 \mu\text{UI/ml}$, y que incluyeran, además, determinaciones de glucemia y trigliceridemia.

-Criterios de exclusión:

Solicitudes médicas con dosaje de insulina cuyos resultados sean $< 24,90 \mu\text{UI/ml}$.

Procesamiento y Análisis de las Muestras

Condiciones previas a la extracción

Todos los pacientes acudieron al laboratorio en horario matutino, entre las 8:00 y las 10:00 horas, habiendo cumplido un ayuno mínimo de ocho horas y sin haber realizado actividad física intensa durante las 24 horas previas. (Anexo 1)

Materiales utilizados

Las extracciones sanguíneas fueron realizadas por personal técnico y bioquímico capacitado del laboratorio de análisis clínicos utilizando material estéril y descartable para cada paciente (guantes, lazos, agujas, jeringas, alcohol, algodón, apósitos y descartadores).

Manejo y procesamiento de las muestras

Las muestras se recolectaron en tubos BD Vacutainer SST (Serum Separator Tube) que fueron colocados en gradillas verticales para evitar hemólisis, derrames o contaminación. Dentro de los 30 minutos posteriores a la extracción, fueron centrifugadas a 2000 rpm durante 5 minutos para la obtención del suero.

Determinaciones analíticas realizadas

-Glucemia y trigliceridemia: Se determinaron mediante Cobas c 311 Analyzer, Roche Diagnostics. Este es un analizador automático de química clínica que utiliza principalmente técnicas de fotometría de absorción (espectrofotométrica) en el rango visible (para colorimetría) y ultravioleta cercano (para NADPH y enzimas) para cuantificar analitos en suero, plasma, sangre total, LCR, orina y hemolizados. La glucemia se determina mediante el método Hexoquinasa (NADPH) a 340 nm, mientras que los triglicéridos se cuantifican por un método enzimático tipo GPO-PAP colorimétrico a 500 nm. En ambos casos, la intensidad del color producido es proporcional a la concentración del analito y se mide fotométricamente.

-Insulina: La cuantificación se realizó utilizando el equipo Cobas e 411 Analyzer, Roche Diagnostics GmbH que utiliza la técnica de medición ECLIA (*ElectroChemiLuminiscence ImmunoAssay* - inmunoensayo de electroquimioluminiscencia). En esta técnica, la insulina presente en la muestra se une simultáneamente a un anticuerpo monoclonal biotinilado y a otro marcado con un complejo de rutenio. Este complejo inmunológico se fija a micropartículas recubiertas de estreptavidina, que son capturadas en la superficie de un electrodo. Al aplicar una corriente eléctrica, el complejo de rutenio se excita y emite una señal luminosa cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración de insulina presente en la muestra, lo que permite una medición altamente sensible y específica.

Análisis de resultados

El análisis de los datos se realizó utilizando el programa Microsoft Office Excel 2013, mediante el cual se generaron tablas y gráficos representativos de las variables estudiadas. Los registros obtenidos de la base de datos incluyeron:

-Número de protocolo asignado por el laboratorio.

-Fecha de toma de muestra.

-Género del paciente: femenino/masculino.

-Edad del paciente: años.

-Diagnóstico registrado.

-Resultados bioquímicos: Glucemia en ayunas: 74 - 100 mg/dL

Triglicéridos en ayunas: inferior a 150 mg/dL

Insulina: 2,6 - 24,9 μ UI/ml

Índice HOMA-IR: $\leq 1,96$ sin resistencia a la insulina

1,96 a 3 sospecha de resistencia a la insulina

> 3 con resistencia a la insulina

Resultados

El universo inicial de estudio incluyó 840 muestras de pacientes ambulatorios. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 60 muestras para formar la población final de análisis.

A continuación, se describen los resultados obtenidos según las variables analizadas:

1. Caracterización demográfica

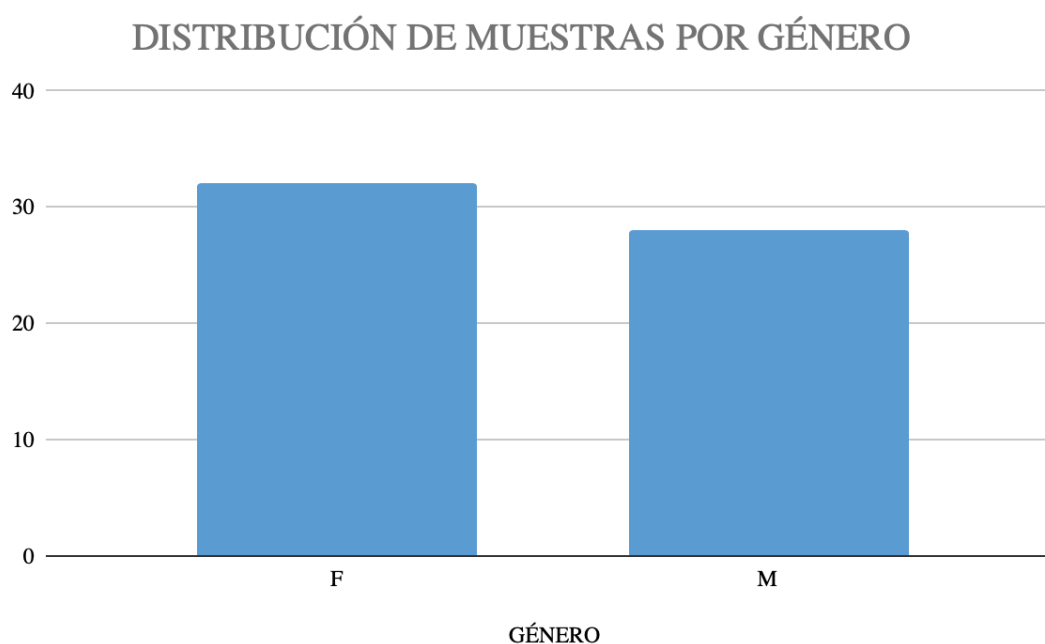


Gráfico 1. Distribución de muestras por género. El análisis de este trabajo se inició con la división por género del total de pacientes. Finalmente, la población estudiada (n=60) se conformó por 28 pacientes masculinos y 32 pacientes femeninos.

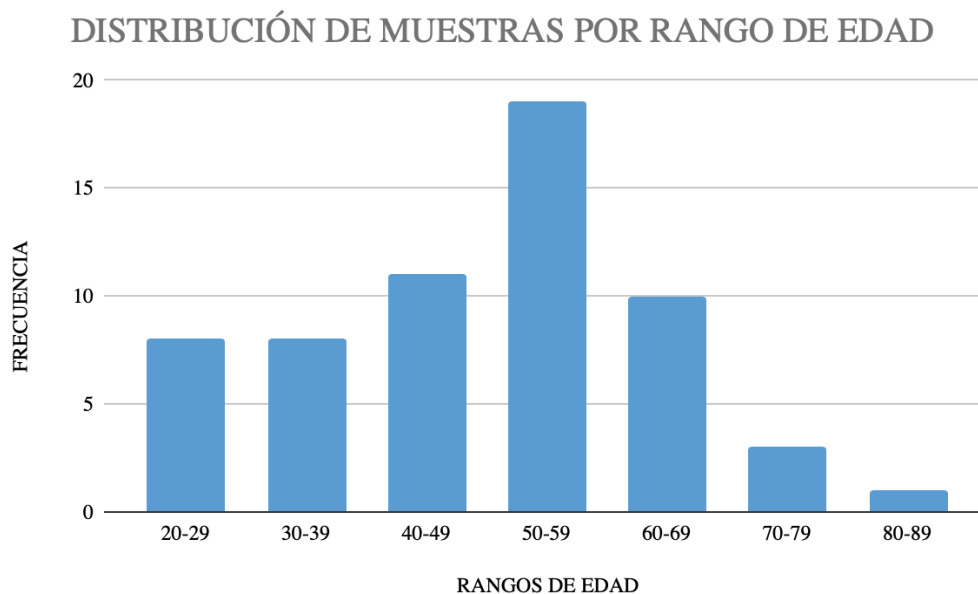


Gráfico 2. Distribución de edades de pacientes agrupadas en intervalos. En cuanto al análisis de las edades, se obtuvo una mediana de edad de 50 años. Como puede observarse, la mayoría de las participantes se encontraron en el rango de 50 a 59 años de edad.

2. Medidas Estadísticas.

	Glucemia en ayunas (74-100 mg/dL)	Triglicéridos ayunas mg/dL	en (< 150	Insulina en Ayunas (2,6 - 24,9 μ UI/ml)
Media	109	176		44,58
Desviación estándar	21	114		46,04
Mínimo	80	52		15,6
Máximo	177	701		353

Tabla 3. Medidas estadísticas de glucemia, triglicéridos e insulina de la población de estudio.

3. Frecuencias Estadísticas.

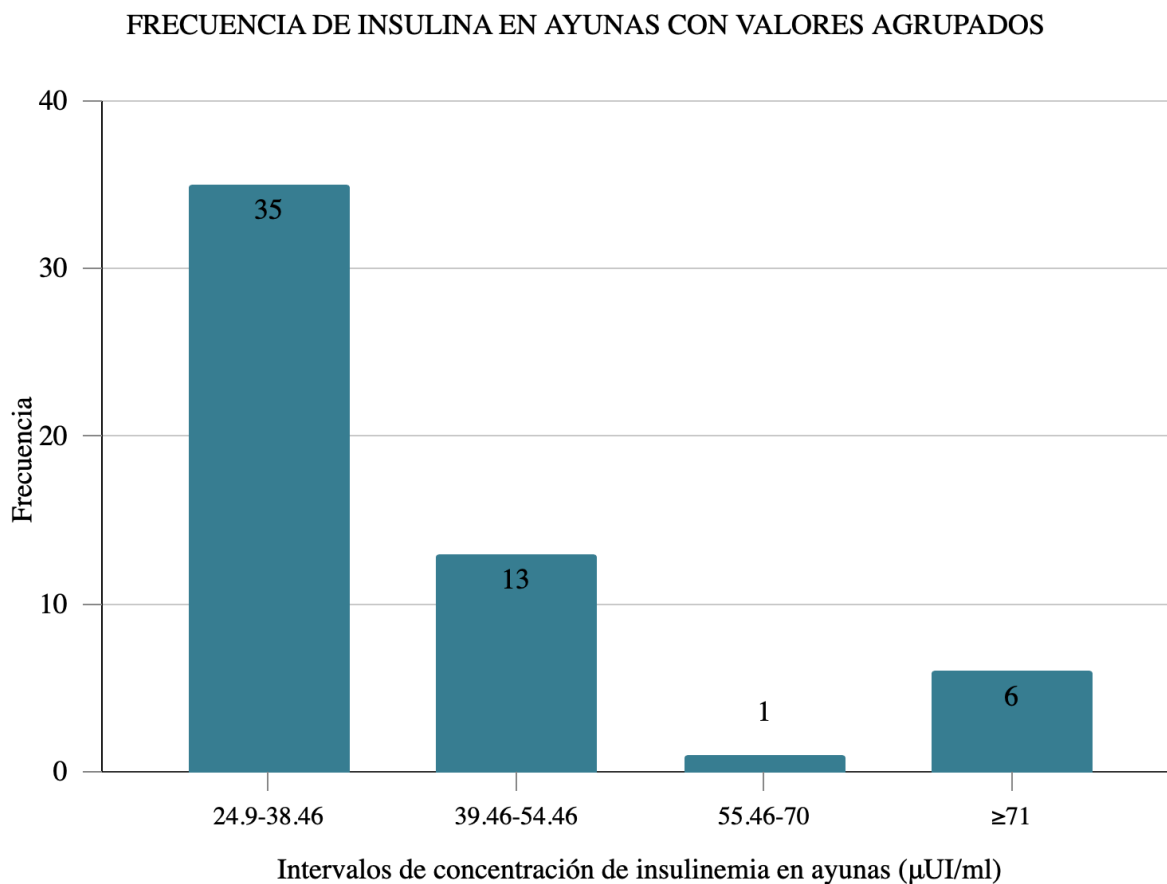


Gráfico 3. Frecuencia de insulina en ayunas con valores agrupados. La población de estudio fue seleccionada en base a la presencia de hiperinsulinemia ($INS \geq 24,90 \mu\text{UI/ml}$), como se muestra en el gráfico.

FRECUENCIA DE TRIGLICÉRIDOS EN AYUNAS CON VALORES AGRUPADOS

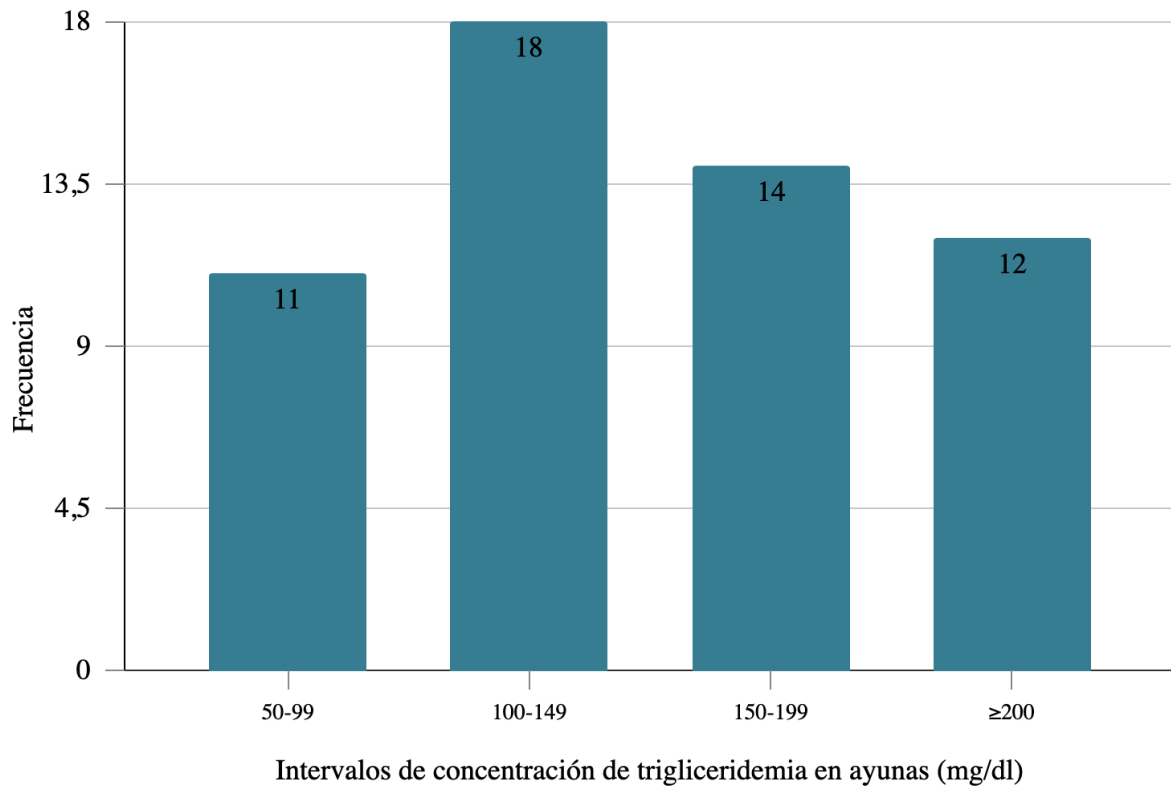


Gráfico 4. Frecuencia de triglicéridos en ayunas con valores agrupados. Se analizó la frecuencia de triglicéridos en ayunas en relación con la resistencia a la insulina, un estado metabólico vinculado al síndrome metabólico. Dado su papel en el metabolismo de grasas y carbohidratos, se evaluó la coexistencia de hipertrigliceridemia como indicador de dislipidemia. La mayoría de los pacientes presentó valores dentro del rango de referencia, seguidos por quienes mostraron niveles levemente elevados, y finalmente por aquellos con dislipidemia evidente.

FRECUENCIA DE GLUCEMIA EN AYUNAS CON VALORES AGRUPADOS

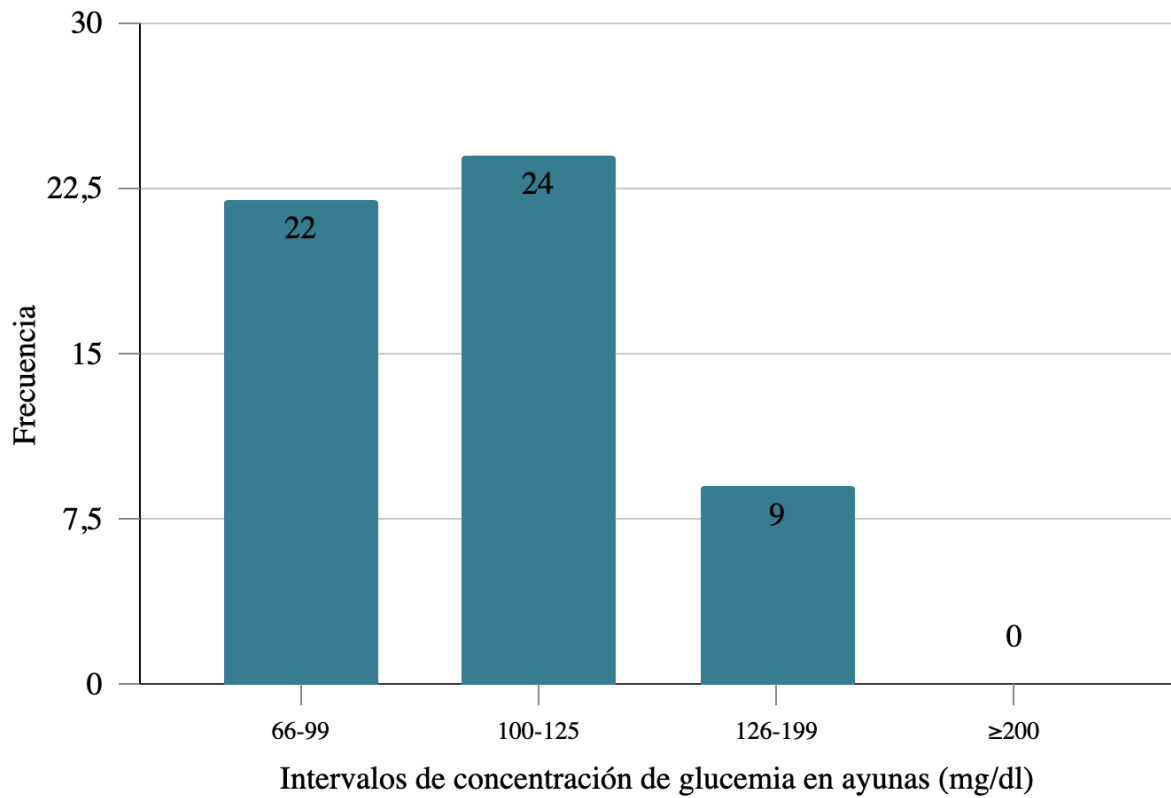


Gráfico 5. Frecuencia de glucemia en ayunas con valores agrupados. En los pacientes con hiperinsulinemia, la mayoría presentó glucemia alterada en ayunas. Un grupo menor mostró glucemia en rangos normales, y con menor frecuencia se detectaron valores compatibles con diabetes tipo 2.

FRECUENCIA DE VALORES DEL ÍNDICE HOMA-IR CON VALORES AGRUPADOS

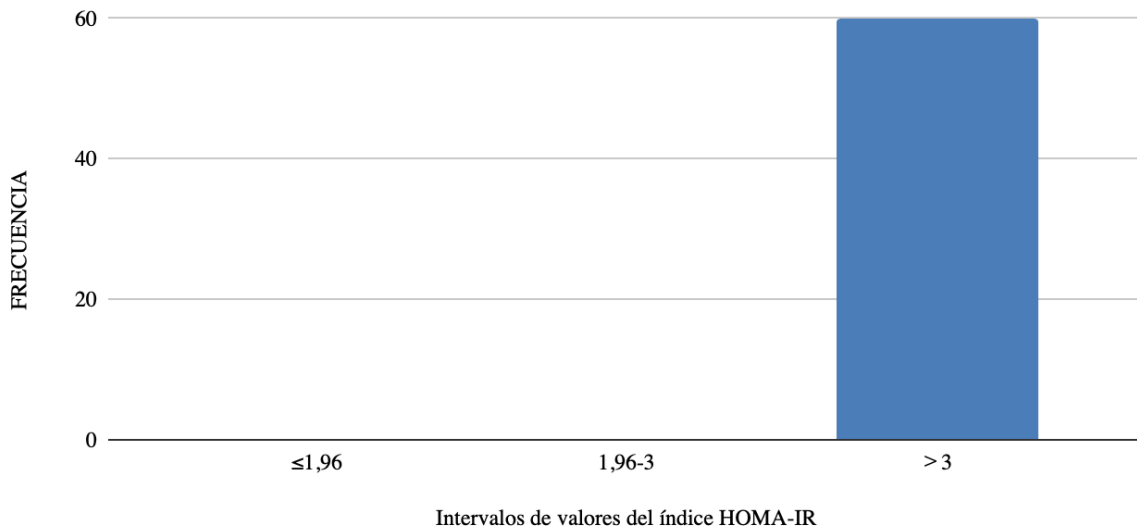


Gráfico 6. Frecuencia del índice HOMA-IR con valores agrupados. En este análisis, se calculó el índice HOMA-IR para cada individuo incluido en el estudio. Tal como se observa en el gráfico, el 100% de los pacientes presentó valores superiores a 3; lo que indica un estado de resistencia a la insulina.

4. Patologías presentes en los individuos.

DISTRIBUCIÓN DE ENFERMEDADES METABÓLICAS DE LOS PACIENTES

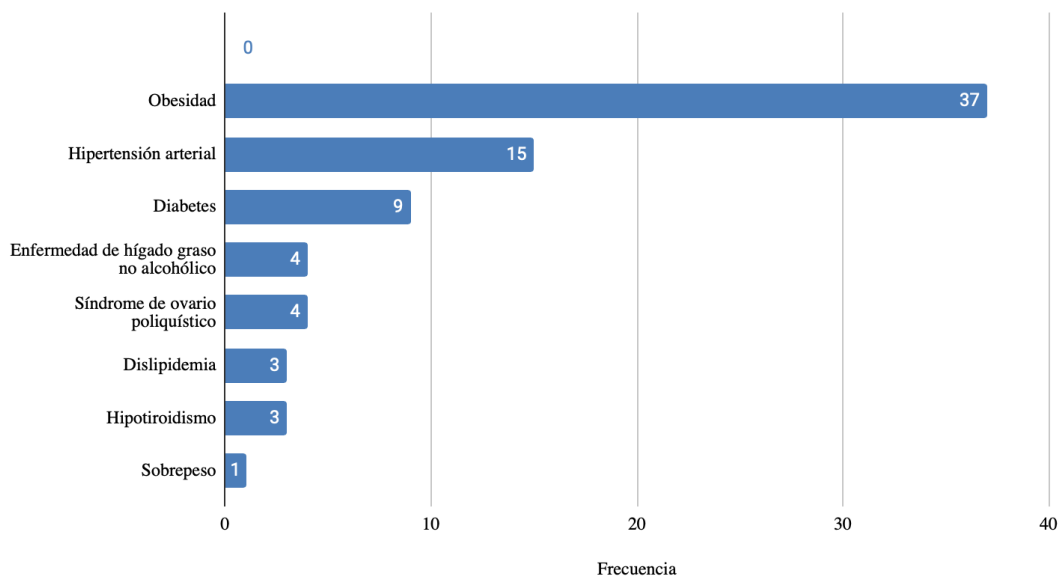


Gráfico 7. Distribución de enfermedades metabólicas en los pacientes. En la población estudiada, la obesidad fue la patología más prevalente, seguida por hipertensión arterial y diabetes. Algunos individuos presentaron más de una patología.

DISCUSIÓN

En este trabajo se recopilaron datos de 840 pacientes del Laboratorio de Análisis Clínicos de la Policlínica Gipúzkoa, durante el período comprendido entre 1 de enero y 18 de agosto de 2025. De este total, se identificaron 60 pacientes con hiperinsulinemia, quienes conformaron la población de estudio. En este grupo también se analizaron los valores de glucemia y trigliceridemia. A partir del análisis realizado, se pueden destacar las siguientes observaciones:

Se registró una mayor frecuencia de pacientes femeninos en comparación con los masculinos. Esta diferencia podría estar relacionada con las distintas influencias hormonales que afectan a cada sexo, las cuales pueden desempeñar un papel clave en la fisiopatología de diversas enfermedades. Según Santos Marcos et al. (2023), las hormonas sexuales como los estrógenos y la progesterona en las mujeres, y la testosterona en los hombres, modulan procesos inflamatorios, inmunológicos y metabólicos de manera diferente. Estas diferencias hormonales no solo influyen en la susceptibilidad a ciertas patologías, sino también en la respuesta del organismo frente a los tratamientos, lo que podría explicar en parte la mayor prevalencia observada en el sexo femenino en el presente estudio.

En cuanto a la edad y los resultados de hiperinsulinemia, como eran de esperarse, reflejaron una mayor prevalencia de hiperinsulinemia en adultos de mediana edad y adultos mayores—debido a los efectos acumulativos de enfermedades metabólicas—, se observó que el grupo más frecuente corresponde a adultos entre 50 y 60 años (Gráfico 2).

En los pacientes con hiperinsulinemia (Gráfico 3), la mayoría presenta alteraciones en sus perfiles lipídicos (Gráfico 4) y glucídicos (Gráfico 5). Para confirmar este hallazgo, se calculó el índice HOMA-IR (Gráfico 6), el cual evidenció que todos los individuos del grupo presentan algún grado de resistencia a la insulina.

De lo anterior se desprende que, si las personas con insulinemia elevada y perfiles metabólicos aún normales no adoptan cambios en sus hábitos alimenticios y de vida, es probable que desarrollen enfermedades metabólicas o síndrome metabólico a mediano o largo plazo (Gráfico 7).

En resumen, se destaca la importancia de considerar a la insulinemia como un marcador predictivo de RI. Esta hormona pancreática permite el ingreso de la glucosa a las células para su uso como fuente de energía. La resistencia a la insulina es un proceso multifactorial y complejo, influido por factores genéticos y, principalmente, epigenéticos, como dietas altas en carbohidratos, consumo de ultraprocesados, sedentarismo y estrés. Esta condición representa la base del desarrollo de enfermedades como obesidad, EHGNA, síndrome metabólico, DM-2, hipertensión y otras patologías cardiovasculares.

El tratamiento de la RI se basa principalmente en cambios en el estilo de vida: pérdida de peso, actividad física regular y una alimentación saludable. Estas medidas pueden mejorar o revertir el estado metabólico. En ciertos casos, se pueden utilizar fármacos como hipoglucemiantes orales, que mejoran la sensibilidad celular a la insulina (Kunes et al., 2015).

El tratamiento de la resistencia a la insulina se basa principalmente en cambios en el estilo de vida: pérdida de peso, actividad física regular y una alimentación saludable. Estas medidas pueden mejorar o revertir el estado metabólico. En ciertos casos, se pueden utilizar fármacos como hipoglucemiantes orales, que mejoran la sensibilidad celular a la insulina (Kunes et al., 2020). Entre ellos, los insulinosensibilizadores, como la metformina que es el agente más utilizado por su efecto en el aumento de la sensibilidad de los tejidos a la insulina además de la reducción de la producción hepática de glucosa. Más recientemente, se han incorporado fármacos con acciones combinadas, como los agonistas del receptor GLP-1 (por ejemplo, liraglutida o semaglutida), que no solo mejoran la secreción y acción de la insulina, sino que además favorecen la pérdida de peso y reducen la adiposidad visceral, lo cual contribuye a revertir varios mecanismos fisiopatológicos de la resistencia a la insulina y las enfermedades metabólicas asociadas.

Además, resulta crucial detectar tempranamente los factores desencadenantes de enfermedades metabólicas crónicas. El estilo de vida actual, caracterizado por el multitasking, ha favorecido la liberación sostenida de cortisol, hormona del estrés que estimula la secreción de insulina. A esto se suma el patrón alimentario global, marcado por la alta disponibilidad y consumo de alimentos ultraprocesados desde mediados del siglo XX, con un pico a partir de los años 70. Estos productos, ricos en azúcares añadidos (como glucosa y jarabe de maíz de alta fructosa), harinas refinadas, saborizantes y edulcorantes, son diseñados para ser hiperpalatables y poco saciantes, promoviendo su consumo excesivo. Las dietas basadas en estos alimentos son pobres en calidad nutricional y su impacto negativo sobre la salud está ampliamente documentado (Martí et al., 2021).

Este cambio alimentario, sumado al sedentarismo —cada vez más frecuente incluso en niños y adolescentes—, contribuye al establecimiento de la resistencia a la insulina, al aumento de la obesidad y a la generación de entornos obesogénicos. Si estos mecanismos se sostienen en el tiempo, pueden derivar en patologías como DM-2, hipertensión arterial y síndrome metabólico.

El éxito del tratamiento de los pacientes estudiados depende en gran medida del compromiso individual en el control de la glucemia. Esto implica no solo el autocuidado alimentario y la actividad física, sino también aspectos emocionales y espirituales, fundamentales para generar conciencia sobre la enfermedad y adoptar hábitos sostenibles en el tiempo. El desarrollo de esta conciencia, junto con el acompañamiento profesional, permite al paciente asumir activamente su proceso de mejora (González Burboa et al., 2019).

Cabe destacar que este estudio presenta ciertas limitaciones inherentes a su diseño, ya que no permite establecer relaciones causales ni evaluar otras variables relevantes (antecedentes familiares, etnia, nivel de actividad física, estado nutricional y socioeconómico, entre otras). Además, el estudio se realizó en un único centro y con un enfoque específico acorde a los objetivos del trabajo.

Aunque se requiere un análisis en una muestra más amplia, los resultados obtenidos en este estudio concuerdan con lo que reporta la literatura científica: la resistencia a la insulina es una condición en la que las células no responden adecuadamente a la insulina, y su persistencia representa un serio riesgo para la salud pública.

CONCLUSIÓN

El presente trabajo permitió caracterizar demográficamente a la población estudiada con hiperinsulinemia, observándose una mayor proporción de mujeres y una predominancia de adultos jóvenes y de mediana edad. Este perfil demográfico sugiere que las alteraciones metabólicas vinculadas a la resistencia a la insulina pueden manifestarse tempranamente y no son exclusivas de edades avanzadas.

El análisis de los parámetros bioquímicos —glucemia, trigliceridemia e insulinemia en ayunas— evidenció la coexistencia de valores elevados de triglicéridos y glucosa en una proporción significativa de los casos con hiperinsulinemia, lo cual refuerza la asociación entre disfunción insulínica y desregulación metabólica.

Al evaluar la frecuencia y distribución de la resistencia a la insulina mediante el índice HOMA-IR, se comprobó una alta proporción de individuos con valores indicativos de resistencia o sospecha de resistencia, lo que resalta la utilidad del índice como herramienta diagnóstica complementaria en estudios poblacionales.

Asimismo, el análisis de la frecuencia de valores de glucemia y trigliceridemia en relación con la hiperinsulinemia permitió establecer patrones metabólicos compatibles con disfunción insulínica, incluso en ausencia de diagnóstico clínico previo. Esta observación subraya el valor de la determinación de insulina basal como marcador temprano de alteraciones metabólicas subclínicas.

Finalmente, la identificación de patologías metabólicas y crónicas asociadas —como obesidad, dislipemias y diabetes mellitus tipo 2— permitió reconocer la relevancia del abordaje integral que combina la interpretación bioquímica, el análisis clínico y la integración estadística de los resultados.

En conjunto, los hallazgos sostienen que la medición rutinaria de insulinemia basal constituye un predictor sensible y precoz de resistencia a la insulina que el análisis aislado de glucemia o lípidos plasmáticos. Su incorporación sistemática en la evaluación de pacientes con riesgo metabólico podría favorecer la detección temprana, la prevención y el manejo oportuno de los trastornos metabólicos emergentes, contribuyendo a mejorar la salud pública y la calidad de vida de la población.

REFERENCIAS

- Ahmed, B., Sultana, R., & Greene, M. W. (2021). Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137, 111315. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33561645/>
- Batista, T. M., Haider, N., & Kahn, C. R. (2022). Correction to: Defining the underlying defect in insulin action in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 65(6), 1064. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05684-8>
- Blanco, A., & Blanco, G. (2016). Bases bioquímicas de la endocrinología. En *Química biológica* (10.^a ed., pp. 508–571). El Ateneo.
- Bril, F., & Cusi, K. (2017). Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A call to action. *Diabetes Care*, 40(3), 419–430.
- Carvajal Carvajal, C. (2017). Los triglicéridos y la aterogénesis. *Medicina Legal de Costa Rica*, 34(2), 82–89. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000200082
- Chandrasekaran, P., & Weiskirchen, R. (2024). Mecanismos celulares y moleculares de resistencia a la insulina. *Microambiente Tisular Rep., actual*. <https://doi.org/10.1007/s43152-024-00056-3>
- Chen, J., Huang, Y., Liu, C., Chi, J., Wang, Y., & Xu, L. (2023). The role of C-peptide in diabetes and its complications: An updated review. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1256093. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1256093>
- Crespo, J., Iruzubieta, P., Arias-Loste, M. T., Fernández-Lanas, T., & Rasines, L. (2022). Historia natural y patogenia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico. En J. L. Calleja & J. Turnes (Eds.), *EHGNA. Enfermedad de hígado graso no alcohólico: Un estudio integral* (pp. 61–84). Asociación Española para el Estudio del Hígado. <https://aeeh.es/wp-content/uploads/2022/02/EHGNA-pdf.pdf>
- Cusi, K. (2009). Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clinical Liver Disease*, 13(4), 545–563.
- Cusi, K. (2010). The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*, 10(4), 306–315.
- Darwish, I. A. (2006). Immunoassay methods and their applications in pharmaceutical analysis: Basic methodology and recent advances. *International Journal of Biomedical Science*, 2(3), 217–235. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3614608/>
- Del Valle Mendoza, J., Cornejo Tapia, Á. (2014). Preparación de una curva de calibración. En *Colorimetría. Bioquímica, Biología Celular y Molecular II*. <http://hdl.handle.net/10757/320255>
- Dienel, G. A. (2017). Brain glucose metabolism: Integration of energetics with function. *Physiological Reviews*, 97(2), 679–730. <https://doi.org/10.1152/physrev.00062.2017>

- Fahed, G., Aoun, L., Bou Zerdan, M., Allam, S., Bou Zerdan, M., Bouferraa, Y., & Assi, H. I. (2022). Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
- Freeman, A. M., Acevedo, L. A., & Pennings, N. (2023). Insulin resistance. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939616/>
- Galicia-García, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- García-Torres, J. M., Hernández-Márquez, E. F., & González-Torres, H. (2011). Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. *Revista Finlay*, 1(3), 226–234. <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/39/1208>
- Gregor, M. F., Yang, L., Fabbrini, E., Mohammed, B. S., Eagon, J. C., Hotamisligil, G. S., & Klein, S. (2009). Endoplasmic reticulum stress is reduced in tissues of obese subjects after weight loss. *Diabetes*, 58(3), 693–700. <https://doi.org/10.2337/db08-1220>
- Gutiérrez-Rodelo, C., Roura-Guiberna, J. A., Olivares-Reyes, A. (s.f.). Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: Una actualización. https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM_153_2017_2_214-228.pdf
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
- Ibarretxe, D., & Masana, L. (2021). Metabolismo de los triglicéridos y clasificación de las hipertrigliceridemias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 33, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.004>
- Ivy, J. L., et al. (2000). Glycogen resynthesis after exercise: Effect of carbohydrate intake. *Journal of Applied Physiology*, 88(5), 1631–1636. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.5.1631>
- Jais, A., Graja, A., & Xu, X. (2022). Glucose metabolic crosstalk and regulation in brain function and diseases. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 8380002. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.8380002>
- James, D. E., Stöckli, J., & Birnbaum, M. J. (2021). Etiología y panorama molecular de la resistencia a la insulina. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22, 751–771. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00390-6>
- Jiménez-Franco, L., Gutiérrez-Pérez, D., León-Regal, M., González-Martínez, C., Baños-Leyva, L., & Matos-Olivero, A. (2023). Mecanismos fisiopatológicos de asociación entre síndrome metabólico e hipertensión arterial: Una actualización. *Revista Finlay*, 13(1). <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1078>
- Joseph, J. J., & Golden, S. H. (2017). Cortisol dysregulation: The bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1391(1), 20–34. <https://doi.org/10.1111/nyas.13217>

- Kadowaki, T., & Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*, 26(3), 439–451. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0005>
- Kunes, J., Vanecková, I., Mikulásková, B., Behuliak, M., Maletínská, L., & Zicha, J. (2015). Epigenetics and a new look on metabolic syndrome. *Physiological Research*, 64(5), 611–620. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933174>
- Lazarus, J. (2022). La enfermedad de hígado graso no alcohólico: Una epidemia global silenciosa. En J. L. Calleja & J. Turnes (Eds.), *EHGNA. Enfermedad de hígado graso no alcohólico: un estudio integral* (pp. 15–32). Asociación Española para el Estudio del Hígado. <https://aeeh.es/wp-content/uploads/2022/02/EHGNA-pdf.pdf>
- Lee, S.-H., Park, S.-Y., & Choi, C. S. (2022). Resistencia a la insulina: de mecanismos a estrategias terapéuticas. *Revista de Diabetes y Metabolismo*, 46(1), 15–37. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>
- Legro, R. S., Arslanian, S. A., Ehrmann, D. A., Hoeger, K. M., Murad, M. H., Pasquali, R., & Welt, C. K. (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), 4565–4592. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>
- Lupo, M., & Rigalli, A. (2021). *Espectroscopía: Fundamentos teórico prácticos para auxiliares de laboratorio*. <https://rephip.unr.edu.ar/server/api/core/bitstreams/da12a863-d8e9-4368-a282-ebb0527a2bc4/content>
- Lumeng, C. N., & Saltiel, A. R. (2011). Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*, 121(6), 2111–2117. <https://doi.org/10.1172/JCI57132>
- Marusic, M., Paic, M., Knobloch, M., & Liberati Prso, A. M. (2021). NAFLD, insulin resistance, and diabetes mellitus type 2. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 6613827. <https://doi.org/10.1155/2021/6613827>
- Martí Del Moral, A., Calvo, C., & Martínez, A. (2021). Consumo de alimentos ultraprocesados y obesidad: Una revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*, 38(1), 177–185. <https://doi.org/10.20960/nh.03151>
- Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A., & Meisel, A. (2013). Sugar for the brain: The role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in Neurosciences*, 36(10), 587–597. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001>
- Miguel Soca, P. E. (2010). Evaluación de la resistencia a la insulina [Assessment of insulin resistance]. *Atención Primaria*, 42(9), 489–490. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7024449/>
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). (2024). *Definition & facts for adult overweight & obesity*. Bethesda, MD: NIDDK.

- Olivares Reyes, J. A., & Arellano Plancarte, A. (2008). Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Revista de Educación Bioquímica*, 27(1), 9–18. <https://biblat.unam.mx/hevila/REBRevistadeeducacionbioquimica/2008/vol27/no1/3.pdf>
- Partearroyo, T., Sánchez Campayo, E., & Varela Moreiras, G. (2013). El azúcar en los distintos ciclos de la vida: Desde la infancia hasta la vejez. *Nutrición Hospitalaria*, 28(Supl. 4), 40–47. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021216112013001000005&lng=es&tlng=es
- Petronella, S. J., Conway, B. R., et al. (2014). Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetic Medicine*, 31(9), 1039–1046.
- Posner, B. I. (2017). Insulin signalling: The inside story. *Canadian Journal of Diabetes*, 41(1), 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2016.07.002>
- Puchulu, F. M. (2008). Síndrome metabólico. *Separata Montpellier*, 16(4). <https://www.montpellier.com.ar/Uploads/Separatas/sepSindromemetabEndocrinD.pdf>
- Reyes Melara, J. G., Lara Tercero, L., Cárcamo Jerez, K., & Reyes Melara, M. G. (2022). Resistencia a la insulina: Revisión de literatura. *Revista Médica Hondureña*, 90(1), 47–52. <https://www.revistamedicahondurena.hn/assets/Uploads/Vol90-1-2022-12.pdf>
- Rezzani, R., & Franco, C. (2021). Hígado, estrés oxidativo y síndromes metabólicos. *Nutrientes*, 13(2), 301. <https://doi.org/10.3390/nu13020301>
- Roden, M., & Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, 576(7785), 51–60. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>
- Rodríguez, A. J. (2002). Triglicéridos, “el enemigo olvidado”. *Revista Costarricense de Cardiología*, (1), 28–31. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422002000100006
- Saltiel, A. R. (2021). Insulin signaling in health and disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 131(1), e142241. <https://doi.org/10.1172/JCI142241>
- Santoro, A., McGraw, T., & Kahn, B. (2021). Acción de la insulina en adipocitos, remodelación del tejido adiposo y efectos sistémicos. *Metabolismo Celular*, 33(4), 748–757. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.03.019>
- Santos Lozano, E. (2022). Resistencia a insulina: Revisión de literatura. *Revista Médica Hondureña*, 90(1), 63–70. <https://doi.org/10.5377/rmh.v90i1.13824>
- Santos-Marcos, J. A., Mora-Ortiz, M., Tena-Sempere, M., Lopez-Miranda, J., & Camargo, A. (2023). Interaction between gut microbiota and sex hormones and their relation to sexual dimorphism in metabolic diseases. *Biology of Sex Differences*, 14(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13293-023-00490-2>
- Soleimani, M., Barone, S., Luo, H., & Zahedi, K. (2023). Patogénesis de la hipertensión en el síndrome metabólico: El papel de la fructosa y la sal. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 24(5), 4294. <https://doi.org/10.3390/ijms24054294>

- Shoelson, S. E., Lee, J., & Goldfine, A. B. (2006). Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, *116*(7), 1793–1801. <https://doi.org/10.1172/JCI29069>
- Schiaffino, S., & Mammucari, C. (2011). Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: Insights from genetic models. *Skeletal Muscle*, *1*(1), 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21253549/>
- Stepo, N. K., Moreno-Asso, A., McIlvenna, L. C., Walters, K. A., & Rodgers, R. J. (2019). Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Unraveling the conundrum in skeletal muscle? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *104*(11), 5372–5385. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00167>
- Suckale, J., & Solimena, M. (2008). Pancreas islets in metabolic signaling—Focus on the beta-cell. *Frontiers in Bioscience*, *13*, 7156–7171. <https://doi.org/10.2741/3218>
- Suescun, M. O., & Gonzalez Calvar, S. I. (2005). Exploración de la función endocrina. Tipos de ensayos. En *Fisiopatología endocrina: Bioquímica y métodos diagnósticos* (pp. 11–27). Separata Montpellier. <https://www.montpellier.com.ar/Uploads/Separatas/ENDO3.PDF>
- Tahapary, D. L., Pratisthita, L. B., Fitri, N. A., Marcella, C., Wafa, S., Kurniawan, F., Rizka, A., Tarigan, T. J. E., Harbuwono, D. S., Purnamasari, D., & Soewondo, P. (2022). Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Triglyceride/glucose index. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, *16*(8), 102581. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102581>
- Tilg, H., Effenberger, M., et al. (2021). NAFLD and diabetes mellitus. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *18*(1), 32–42. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00374-5>
- Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., ... & Joham, A. (2022). Polycystic ovary syndrome: A complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts health across the lifespan. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *10*(9), 668–680. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00163-2)
- Van Hall, G., Shirreffs, S. M., & Calbet, J. A. (2000). Muscle glycogen resynthesis during recovery from cycle exercise: No effect of additional protein ingestion. *Journal of Applied Physiology*, *88*(5), 1631–1636. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.2000.88.5.1631>
- Vázquez-Jiménez, J. G., Roura-Guiberna, A., Jiménez-Mena, L. R., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). El papel de los ácidos grasos libres en la resistencia a la insulina. *Gaceta Médica de México*, *153*(7), 852–863. <https://doi.org/10.24875/GMM.17002714>
- Venugopal, S. K., Mowery, M. L., & Jialal, I. (2023). Biochemistry, C Peptide. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252282/>
- Wei, Y., Quan, L., Zhou, T., Du, G., & Jiang, S. (2021). The relationship between different C-peptide level and insulin dose of insulin pump. *Nutrition & Diabetes*, *11*(1), 7. <https://doi.org/10.1038/s41387-020-00148-7>
- Wellen, K. E., & Hotamisligil, G. S. (2003). Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*, *112*(12), 1785–1788. <https://doi.org/10.1172/JCI20514>

Wild, D. (Ed.). (2013). *The immunoassay handbook* (4th ed.). Elsevier.

Wysham, C., & Shubrook, J. (2020). Beta-cell failure in type 2 diabetes: Mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgraduate Medicine*, 132(8), 676–686. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1771047>

Younossi, Z. M., Rinella, M. E., et al. (2023). Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: An updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 78(5), 1134–1142. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.11.033>

Zhao, H., Cao, Y., & Wang, K. (2023). Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: Pathogenesis and treatment. *Journal of Ovarian Research*, 16, 91. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01091-0>

ANEXO

ANEXO 1: Condiciones preanalíticas

Glucemia

Ayuno: Mínimo de 8 horas antes de la extracción.

Actividad física: Evitar ejercicio físico intenso durante las 24 horas previas, ya que puede alterar los niveles de glucosa plasmática.

Ingesta previa: No consumir alimentos ni bebidas (excepto agua) durante el periodo de ayuno.

Trigliceridemia

Ayuno: Mínimo de 8 horas antes de la extracción, sin ingesta de alimentos ni bebidas (excepto agua).

Actividad física: Evitar ejercicio intenso al menos 24 horas antes de la extracción.

Condiciones del paciente: Mantener dieta habitual durante los días previos; evitar cambios bruscos en la ingesta de lípidos.

Insulinemia

Ayuno: De 8 a 12 horas, sin consumo de alimentos ni bebidas (excepto agua).

Actividad física: Evitar ejercicio vigoroso y situaciones de estrés antes de la extracción.

Medicamentos: Cuando sea posible, suspender fármacos que puedan alterar la secreción o acción de la insulina (según criterio médico).