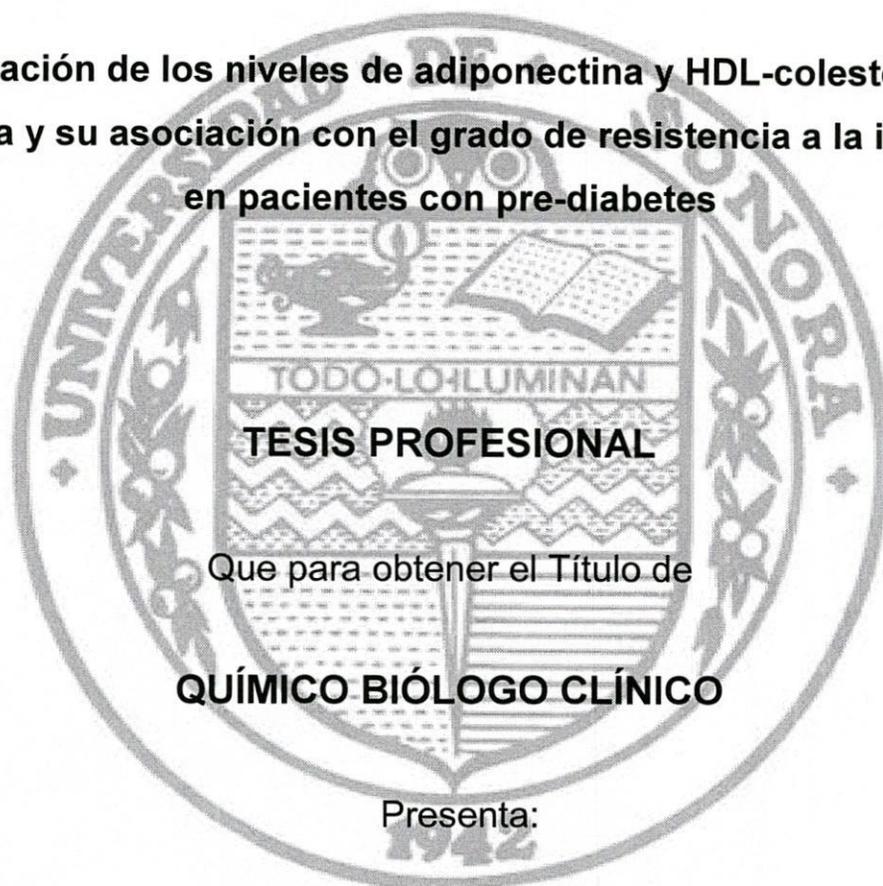


UNIVERSIDAD DE SONORA

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS**

**Estimación de los niveles de adiponectina y HDL-colesterol en
plasma y su asociación con el grado de resistencia a la insulina
en pacientes con pre-diabetes**



TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el Título de

QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO

Presenta:

Martín Eduardo Almada Balderrama

Hermosillo, Sonora

Septiembre de 2012

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



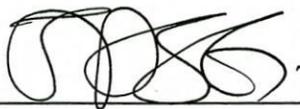
**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

FORMA DE APROBACIÓN

Los miembros del Jurado designado para revisar la Tesis Profesional de Martín Eduardo Almada Balderrama, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el Título de Químico Biólogo Clínico.



Dra. Jesús Adriana Soto Guzmán
Director de Tesis



Dr. Enrique Bolado Martínez
Secretario



M. en C. Antonio Rascón Careaga
Vocal



Q.B.P. Alejandro Monserrat García Alegría
Suplente

Este trabajo fue realizado en la Universidad de Sonora, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, bajo la tutoría de la Dra. Jesús Adriana Soto Guzmán. Este estudio se realizó con recursos aportados dentro de la convocatoria de repatriación retención con número de expediente 149115 del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme dado salud, sabiduría y fortaleza para que fuera posible alcanzar este triunfo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el financiamiento otorgado (Expediente 149115) que permitió la realización del presente trabajo.

A mi asesora de tesis Dra. Jesús Adriana Soto Guzmán gracias por todo el apoyo y la atención brindada durante este trabajo, sus conocimientos, consejos y la infinita paciencia. Muchas Gracias.

A mis sinodales Dr. Enrique Bolado Martínez; M. en C. Antonio Rascón Careaga y Q.B.P. Alejandro Monserrat García Alegría gracias por ser un ejemplo a seguir, por su tiempo, su gran apoyo, su experiencia y motivación.

Muchas gracias a la Dra. María del Carmen Candia Plata, M. en C. Miriam Denisse García Villa, M. en C. Karla Alejandra Monge Villegas, M. en C. Claudia Celeste Molina Domínguez, Dr. Luis Fernando López Soto y Dr. José Manuel Galván Moroyoqui por su apoyo, su tiempo, sus excelentes recomendaciones y su colaboración en este trabajo, de verdad ¡Muchas gracias!

A la Universidad de Sonora, al Departamento de Ciencias Químico Biológicas por forjar mis conocimientos durante la carrera y al Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud por brindarme su espacio y permitirme llevar a cabo este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

A mi novia, por permanecer a mi lado siempre a cada momento, por la confianza y los valiosos consejos, por su inmenso amor y cariño. Carolina, eres la persona más especial en mi vida, muchas gracias, te amo.

A mis padres Martín y Flora, gracias porque con su cariño, esfuerzo y apoyo incondicional he alcanzado la más grande de mis metas.

A mis hermanos Gerardo y Jocelyn, gracias por haber llenado mi vida de orgullo, alegría y enseñarme a compartir.

A todos mis amigos en especial a Juan Manuel, Aarón y Ernesto gracias por acompañarme en esta grandiosa aventura.

DEDICATORIA

A mi novia

Carolina Morales B.

Por ser esa persona especial que
me acompaña en cada momento.

A mis padres

Martin R. Almada V. y Flora A. Balderrama M.

Por ser el pilar fundamental de lo que hoy soy.

A mis hermanos

Gerardo J. Almada B. y Jocelyn A. Almada B.

Por ser una hermosa fuente de motivación y
de interminables alegrías.

CONTENIDO

	Página
LISTA DE TABLAS.....	iv
LISTA DE FIGURAS	v
OBJETIVOS	vii
Objetivo General	vii
Objetivos Específicos.....	vii
RESUMEN	viii
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	5
Generalidades de la Diabetes Mellitus Tipo 2.....	5
Epidemiología	5
Etiología.....	9
Factores genéticos.....	9
Factores asociados con el estilo de vida	10
Patogenia.....	12
Resistencia a la Insulina	14
Complicaciones Vasculares.....	16
Dislipidemias.....	21
Colesterol.....	21
HDL y LDL Colesterol en Diabetes Mellitus Tipo 2.....	22

CONTENIDO (CONT.)

	Página
Adiponectina	25
Estructura	25
Función.....	28
Adiponectina y Diabetes Mellitus Tipo 2	30
MATERIALES Y MÉTODOS	34
Diseño del Estudio	34
Descripción	34
Selección de Grupo con Pre-Diabetes.....	34
Selección de Grupo Control.....	34
Obtención de las Muestras Biológicas	35
Cuantificación de HDL-Colesterol en Plasma	35
Cuantificación de Glucosa en Plasma.....	36
Cuantificación de Insulina en Plasma	37
Determinación del Grado de Resistencia a la Insulina (HOMA _{IR})	38
Cuantificación de Adiponectina en Plasma	38
Análisis Estadístico	39
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	40
Selección de Sujetos y Conformación de Grupos	40
Análisis de los Niveles de HDL-Colesterol en Plasma	40
Análisis de los Niveles de Glucosa Plasmática en Ayuno	42

CONTENIDO (CONT.)

	Página
Evaluación de los Valores de HOMA _{IR}	44
Análisis de los Niveles de Adiponectina en Plasma	44
Evaluación de la Asociación entre los Niveles de Adiponectina y HDL-Colesterol	46
Evaluación de la Asociación entre los Niveles de Adiponectina y HOMA _{IR}	49
Evaluación de la Asociación entre los Niveles de HDL-Colesterol y HOMA _{IR}	53
CONCLUSIONES.....	57
RECOMENDACIONES	58
REFERENCIAS.....	59
ANEXOS	71
Anexo 1 Carta de Consentimiento Informado	71

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Primeros 10 países en prevalencia de diabetes mellitus.	7

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Complicaciones macrovasculares y microvasculares en la diabetes mellitus	17
2. Señalización HDL-colesterol promueve la captación de glucosa en adipocitos.....	23
3. Estructura del monómero de adiponectina	26
4. Esquemas de las diferentes especies de adiponectina.	27
5. Señalización adiponectina con su receptor AdipoR1 en músculo esquelético activa AMPK y p38MAPK.....	31
6. Señalización adiponectina con su receptor AdipoR2 en hígado activa AMPK, p38MAPK y al ligando PPAR α	32
7. Análisis gráfico de comparación de medianas entre grupo control y grupo de pacientes con pre-diabetes de los niveles de HDL-colesterol en plasma	41
8. Análisis gráfico de comparación de medianas entre grupo control y grupo de pacientes con pre-diabetes de los niveles de glucosa plasmática en ayuno.....	43
9. Análisis gráfico de comparación de medianas entre grupo control y grupo de pacientes con pre-diabetes de los valores de HOMA _{IR}	45

LISTA DE FIGURAS (CONT.)

Figura	Página
10. Análisis gráfico de comparación de medianas entre grupo control y grupo de pacientes con pre-diabetes de los niveles de adiponectina en plasma.....	47
11. Análisis gráfico de correlación lineal entre adiponectina y HDL-colesterol del grupo control.....	48
12. Análisis gráfico de correlación lineal entre adiponectina y HDL-colesterol del grupo de pacientes con pre-diabetes.....	50
13. Análisis gráfico de correlación lineal entre adiponectina y HOMA _{IR} del grupo control.....	51
14. Análisis gráfico de correlación lineal entre adiponectina y HOMA _{IR} del grupo de pacientes con pre-diabetes.....	52
15. Análisis gráfico de correlación lineal entre HDL-colesterol y HOMA _{IR} del grupo control.....	54
16. Análisis gráfico de correlación lineal entre HDL-colesterol y HOMA _{IR} del grupo de pacientes con pre-diabetes.....	55

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar los niveles de adiponectina y HDL-colesterol en plasma de pacientes con pre-diabetes y de sujetos aparentemente sanos para establecer su asociación con el grado de resistencia a la insulina.

Objetivos Específicos

1. Cuantificar la concentración plasmática de adiponectina y HDL-colesterol en dos grupos de estudio (grupo control y pacientes con pre-diabetes).
2. Estimar la resistencia a la insulina de ambos grupos de estudio mediante el índice $HOMA_{IR}$.
3. Analizar la asociación de los niveles plasmáticos de adiponectina y HDL-colesterol con el grado de resistencia a la insulina tanto del grupo de pacientes con pre-diabetes como del grupo control.

RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por defectos en la síntesis secreción y/o acción de la insulina que conduce a un estado de hiperglucemia crónica. La diabetes mellitus tipo 2 es el tipo más común de diabetes a nivel mundial y se presenta con diferentes niveles de resistencia a la insulina. En el paciente con diabetes mellitus tipo 2 o en estado pre-diabético se observa una disminución de los niveles plasmáticos de HDL-colesterol y adiponectina, los cuales ejercen una importante participación benéfica en el metabolismo de la glucosa y en conclusión en el mejoramiento de la sensibilidad a la insulina. El presente estudio tuvo como objetivo determinar la concentración de adiponectina y HDL-colesterol en plasma de pacientes con pre-diabetes y de sujetos aparentemente sanos para establecer su asociación con el grado de resistencia a la insulina. Se consideró un total de 26 sujetos, 11 aparentemente sanos como grupo control y 15 pacientes con pre-diabetes; se cuantificó en plasma HDL-colesterol por precipitación, glucosa por método enzimático, insulina y adiponectina mediante Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA) y se determinaron los índices de resistencia a la insulina por el modelo de Evaluación Homeostática de Resistencia a la Insulina ($HOMA_{IR}$, por sus siglas en inglés); las diferencias de las determinaciones fueron analizadas mediante una prueba U de Mann-Whitney y se determinó la correlación entre variables utilizando un análisis de regresión lineal considerando como significativo un valor de $P < 0.05$. Se encontró una diferencia significativa en la determinación de glucosa (** $P = 0.0024$) y se obtuvo una asociación positiva entre HDL-colesterol y adiponectina en el grupo control ($R^2 = 0.5322$, $*P = 0.0108$); misma que resultó baja en pacientes con pre-diabetes ($R^2 = 0.1921$, $P = 1023$). La correlación entre HDL-colesterol y $HOMA_{IR}$ no fue lo suficientemente fuerte y no se evidenció correlación entre adiponectina y $HOMA_{IR}$ en ambos grupos, por lo que se

recomienda llevar a cabo este estudio empleando un número de muestra mayor e incluir pacientes con diabetes mellitus tipo 2, para así poder evidenciar dichas diferencias de estos dos analitos con mayor claridad entre un grupo y otro.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada por defectos en la síntesis secreción y/o acción de la insulina que conduce a un síndrome caracterizado por hiperglucemia crónica (Kasper *et al.*, 2005). La DM ha aumentado dramáticamente en las últimas décadas, presentando una prevalencia en el año 2000 de 171 millones de casos según la Organización mundial de la salud (OMS) misma que estimó que aumentaría a 366 millones para el 2030 (Wild *et al.*, 2004; Leena y Crandall, 2010). Por su parte la Federación Internacional de la Diabetes (FID) publicó en el 2011 que ya existía una prevalencia de 366 millones y estimó que aumentaría a 552 millones para el 2030 (IDF, 2012a). En México la prevalencia según la FID fue de 10.3 millones en el 2011 y se estimó que aumentaría a 16.4 millones de casos para el 2030 (IDF, 2012a).

En el caso del estado de Sonora la prevalencia fue de 6.5% para el 2006 según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) y según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) la tasa de incidencia fue de 371.55 por cada 100 mil habitantes en el 2008 y la tasa de mortalidad de 62 por cada 100 mil habitantes (INSP, 2006; INEGI, 2010); cifras del INEGI obtenidas el año 2000, muestran que el 16% de los adultos mayores padecen DM duplicando la media nacional (INEGI, 2010).

Existen por lo menos cuatro variedades de la enfermedad, pero la gran mayoría de los casos corresponde a dos clases principales: la DM tipo 1 y la DM tipo 2 (Díaz *et al.*, 2004). La DM tipo 2 (DM2) es también conocida como diabetes mellitus no dependiente de insulina, pues se caracteriza por presentar diferentes niveles de resistencia a la misma (Díaz *et al.*, 2004; Lotfy *et al.*, 2011). La DM2 es causada por una compleja interacción entre factores asociados con el estilo de vida (aumento de la ingesta de calorías, la inactividad física u obesidad) y la predisposición genética, siendo la población latina la que

se observa con una incidencia 2 veces mayor en comparación a los nativos americanos (Bazzano *et al.*, 2005; Ventura *et al.*, 2009; Cusi y Ocampo, 2011; Hu, 2011). La DM2 constituye un padecimiento actual y de creciente prevalencia el cual genera alteraciones micro y macrovasculares importantes que en conjunto originan el deterioro físico del paciente (Murray *et al.*, 2003; Díaz *et al.*, 2004; Bazzano *et al.*, 2005; Lotfy *et al.*, 2011; IDF, 2012a).

La pre-diabetes se define como la condición en la cual los niveles de glucemia se elevan por encima de su valor de referencia, pero no cumple con los criterios para el diagnóstico de la DM, se le ha denominado anteriormente como un estado de intolerancia a la glucosa (IGT, por sus siglas en inglés) o de intolerancia a la glucosa en ayunas (IFG, por sus siglas en inglés), sin embargo, el término pre-diabetes surge para explicar más claramente el significado que representa el manejo de niveles de glucemia por encima del valor normal, con lo cual es probable que posteriormente evolucione a DM y que además, posiblemente ya se esté experimentando los efectos adversos que provoca esta enfermedad (Twigg *et al.*, 2007; ADA, 2012).

Frecuentemente trastornos como obesidad y dislipidemia anteceden a la DM2 (Kim *et al.*, 2011). Las dislipidemias en la DM2 se deben fundamentalmente al fenómeno de resistencia a la insulina (RI) la cual conduce a defectos en el manejo de lípidos asociados con niveles normales o levemente aumentados de LDL-colesterol (lipoproteína de baja densidad-colesterol) y colesterol total, hipertrigliceridemia aumento de apolipoproteína B, un predominio de partículas LDL-colesterol pequeñas en tamaño y densas, además de bajas concentraciones de HDL-colesterol (Jisieike-Onuigbo *et al.*, 2011).

Estudios realizados en líneas celulares muestran evidencias de que el HDL-colesterol media la captación de glucosa en los adipocitos mediante la regulación de la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT4) y aumenta la deposición de glucógeno en las células del músculo esquelético.

Estos resultados aportan nuevos conocimientos sobre la influencia del HDL-colesterol sobre los mecanismos implicados en el metabolismo de la glucosa la glucosa del HDL-colesterol (Zhang *et al.*, 2011).

La adiponectina es una hormona proteica secretada exclusivamente por el tejido adiposo (Maeda *et al.*, 1996), existen dos receptores celulares sobre los que actúa esta proteína, los cuales poseen una estructura bastante parecida entre sí: AdipoR1 que abunda en músculo esquelético y AdipoR2 expresado mayormente en el hígado (Yamauchi *et al.*, 2003; Pedrianes y Velasco, 2009). Existen estudios realizados *in vitro* y en modelos murinos que demuestran que esta adipocitocina al unirse a sus receptores de superficie, induce la activación de rutas de señalización intracelulares, mediante las cuales modula la translocación GLUT4 a la superficie y al mismo tiempo incrementa la señalización dada por el receptor de insulina al interactuar con su ligando natural (Kadowaki y Yamauchi, 2005; Kashyap *et al.*, 2010). La adiponectina aumenta la expresión de moléculas involucradas en el transporte y oxidación de ácidos grasos llevando al aumento en el consumo de los mismos y por tanto a una disminución en el contenido de triglicéridos, de tal manera que así, la adiponectina podría contribuir a mejorar la transducción de señales del receptor de insulina, disminuye la gluconeogénesis y aumenta la captación de glucosa del músculo esquelético (Berg *et al.*, 2001; Yamauchi *et al.*, 2001; Ferre, 2004).

Diversas investigaciones demuestran que existe una relación inversa entre la concentración de adiponectina en plasma y los valores plasmáticos de triglicéridos y LDL-colesterol, pero también es conocida la relación directa que hay entre adiponectina y las concentraciones de HDL-colesterol en casos de obesidad (Zietz *et al.*, 2003). Desde el descubrimiento de la adiponectina diversos grupos de investigación han reportado evidencias de una fuerte correlación negativa entre el nivel plasmático de adiponectina y la RI tanto en humanos como en animales (Maeda *et al.*, 1996; Berg *et al.*, 2001; Hotta *et al.*, 2001; Yamauchi *et al.*, 2001; Combs *et al.*, 2002; Kubota *et al.*, 2002; Chandran

et al., 2003; Gil-Campos *et al.*, 2004); sin embargo aún se desconoce si los niveles bajos de esta adipocitocina son la causa o la consecuencia de esta alteración. En base a lo anterior se sugiere que las concentraciones tanto de adiponectina, como de HDL-colesterol están relacionadas con el índice de resistencia a la insulina que presentan los pacientes con DM2 (Arita *et al.*, 1999; Zietz *et al.*, 2003), por lo que serán importantes todos aquellos estudios donde se evalúen los valores plasmáticos de ambos analitos tanto en sujetos con pre-diabetes como en pacientes con DM2 y así poder establecer la posible relación que hay entre dichos metabolitos con el síndrome de resistencia a la insulina.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Generalidades de la Diabetes Mellitus Tipo 2

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada por defectos en la síntesis, secreción y/o acción de la insulina, lo que conduce a un síndrome caracterizado por hiperglucemia crónica y alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas. Hasta el momento se han descrito por lo menos cuatro variedades de la enfermedad, pero la gran mayoría de los casos corresponde a dos clases principales: la DM tipo 1 y la DM tipo 2 (Díaz *et al.*, 2004).

La DM tipo 2 (DM2), también conocida como "diabetes mellitus no insulino dependiente", es el tipo más común de diabetes en México y a nivel mundial, caracterizándose por presentar diferentes niveles de resistencia a la insulina (Lotfy *et al.*, 2011). La insulina se produce en el páncreas en los islotes de Langerhans y es encargada de inducir la absorción de glucosa tanto en hígado, músculo esquelético como también en las células grasas (Murray *et al.*, 2003). La DM2 representa aproximadamente del 85 al 95% del total de la diabetes y la evolución de esta enfermedad conlleva complicaciones microvasculares en especial renales y oculares, así como macrovasculares las cuales inducen afección de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica y neuropatía (Murray *et al.*, 2003; Díaz *et al.*, 2004; Bazzano *et al.*, 2005; Lotfy *et al.*, 2011; IDF, 2012a).

Epidemiología

La DM ha aumentado dramáticamente en las últimas décadas, la prevalencia de diabetes es mayor entre los ancianos y en ciertos grupos étnicos especialmente los afroamericanos, los hispanoamericanos y los nativos

americanos (ADA, 2012). Las personas con diabetes tienen un riesgo de dos a cuatro veces mayor de desarrollar enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular (Wild *et al.*, 2004; Leena y Crandall, 2010; IDF, 2012a). La Organización Mundial de la Salud (OMS), estableció en el año 2000 que a nivel mundial la prevalencia de DM era de 171 millones, y además estimó que para el año 2030 ésta sería de 366 millones (Wild *et al.*, 2004; Leena y Crandall, 2010). Por otra parte, la Federación Internacional de la Diabetes (FID) publicó para el año 2011 que ya existían 366 millones de casos y estimó que la prevalencia en el 2030 sería de 552 millones (IDF, 2012a).

La prevalencia de la DM en México fue de 10.3 millones de casos en el 2011 según la FID y se estimó que aumentaría a 16.4 millones para el 2030, además México pasaría de ocupar el puesto número 7 de los diez países con más alta prevalencia de DM al lugar número 6 (Tabla 1) (IDF, 2012a). En el caso del estado de Sonora la prevalencia de la DM2 en el año 2006 fue de 6.5% según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) (INSP, 2006) mientras que la tasa de incidencia fue de 371 por cada 100 mil habitantes y la tasa de mortalidad de 62 por cada 100 mil habitantes según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI); ocupando Sonora el lugar número 21 de las entidades federativas mexicanas estando el Distrito Federal colocado como el número 1 (INEGI, 2010).

Según datos del INEGI, en México, en el año 2008 casi el 3% de los egresos hospitalarios a nivel nacional fueron debidos a la DM (INEGI, 2010). La prevalencia de la DM en México en una población mayor de 20 años es de 8 por cada 100 personas, incrementándose con la edad puesto que después de los 50 años es superior a 20 por cada 100 habitantes (INEGI, 2010). La presencia de DM implica la existencia de un antecedente heredofamiliar, mismo que puede ser favorecido por hábitos alimenticios inadecuados, sedentarismo y

Tabla 1. Primeros 10 países en prevalencia de diabetes mellitus.

País/ Territorio	2011 Millones	País/ Territorio	2030 Millones
1 China	90.0	1 China	129.7
2 India	61.3	2 India	101.2
3 Estados Unidos de América	23.7	3 Estados Unidos de América	29.6
4 Federación de Rusia	12.6	4 Brasil	19.6
5 Brasil	12.4	5 Bangladesh	16.8
6 Japón	10.7	6 México	16.4
7 México	10.3	7 Federación de Rusia	14.1
8 Bangladesh	8.4	8 Egipto	12.4
9 Egipto	7.3	9 Indonesia	11.8
10 Indonesia	7.3	10 Pakistán	11.4

Territorios en número de personas con diabetes mellitus y un promedio de 20 a 79 años de edad en el año 2011 y 2030.

Adaptado de (IDF, 2012a).

sobrepeso. La tasa de incidencia de la DM varía entre 365 a 372 del 2003 al 2008, siendo en el 2004 cuando se presenta la mayor incidencia con una tasa de 384. Asimismo, durante el 2008 el porcentaje de egresos hospitalarios muestra que las mujeres son las más afectadas por este padecimiento con 53.3% mientras que el 46.7% de los egresos fueron varones (INEGI, 2010).

La DM2 afecta principalmente a la población de 50 a 69 años, la cual representa aproximadamente el 50% de los egresos hospitalarios en México (INEGI, 2010); en este grupo de edad, esta afección se presenta principalmente entre el género femenino de 60 a 69 años (25.9% de los casos) y en el género masculino de 50 a 59 años (25% de los casos), afectando en mayor medida al género femenino en términos generales (INEGI, 2010). El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y la Secretaría de Salud (SSA) son las instituciones que llevan el mayor peso en la atención de pacientes con DM, siendo el IMSS el organismo de salud que atiende al 47.2% de los egresos hospitalarios y la SSA la que atiende al 35.9%; estas instituciones registran en el 2008 poco más del 83% de los egresos hospitalarios por DM1 y 2 (INEGI, 2010).

Por otro lado la tasa de mortalidad observada por DM1 y 2 en el 2008 es de 71 por cada 100 mil habitantes, siendo el Distrito Federal (99), y los estados de Coahuila (87.4), Morelos (84.3), Guanajuato (82.9) y Michoacán (80.4) quienes presentan las mayores tasas de mortalidad por esta enfermedad (INEGI, 2010). Por el contrario, los estados con menor tasa de mortalidad por DM1 y 2 fueron Quintana Roo (35.7), Chiapas (45), Baja California Sur (51.3), Baja California (51.6) y Sinaloa (56.5); Sonora ocupó el lugar número 21 con una tasa de 62 por cada 100 mil habitantes (INEGI, 2010). La tasa de mortalidad del género femenino se ha incrementado en 22 casos en el 2008, al pasar de 52 a 74 por cada 100 mil mujeres y en cuanto a los hombres, el incremento en la tasa de mortalidad en el mismo periodo es de 25 casos, al pasar de 43 en el 2000 a 68 en el 2008, es decir, que aunque la tasa en mujeres es mayor, en hombres el incremento es más rápido (INEGI, 2010).

Para el 2008 la esperanza de vida de la población mexicana fue calculada para 75.1 años y casi 7 de cada 10 personas que padecían DM1 y 2 fallecieron antes de cumplir dicho índice de edad (INEGI, 2010). Como resultado de padecer DM, existen un sin número de complicaciones que van afectando la calidad de vida de la persona, éstas van desde pérdida de funciones orgánicas hasta de extremidades (INEGI, 2010; Kim *et al.*, 2011). La principal complicación que se relaciona con la defunción del paciente en el 2008 son los problemas renales, los cuales ocupan un 43.2%, seguidos de las complicaciones múltiples con un 7.3%, la cetoacidosis con un 4% y el coma diabético en un 2.3 % (INEGI, 2010).

Etiología

La DM2 es una enfermedad metabólica multifactorial causada por una compleja interacción entre la predisposición genética y factores asociados con el estilo de vida (Park, 2011). Los factores asociados con el estilo de vida, tales como aumento de la ingesta calórica, la inactividad física o la obesidad, sin duda contribuyen a la prevalencia reciente de la DM2 (Bazzano *et al.*, 2005; Ventura *et al.*, 2009; Hu, 2011); sin embargo, los factores genéticos son también factores determinantes de la susceptibilidad individual a esta enfermedad (Park, 2011).

Factores genéticos. Aunque en la actualidad el aumento de la prevalencia de DM2 se debe principalmente a cambios en el estilo de vida, existen factores genéticos determinantes que contribuyen a la susceptibilidad a esta enfermedad (Kim *et al.*, 2011). La importancia de los factores genéticos de riesgo para la DM2 se apoya en dos conclusiones principales; en primer lugar, existen diferencias en la prevalencia de acuerdo a la etnicidad en la DM2, un ejemplo de ello son los indios Pima que residen en los Estados Unidos tienen al

menos un riesgo dos veces mayor de padecer DM2 en comparación con los nativos mexicanos; de igual forma en los Estados Unidos la población latina tiene una incidencia dos veces mayor que los nativos americanos (Cusi y Ocampo, 2011). En segundo lugar, los hijos de padres con DM2 pueden llegar a tener hasta un 40% de probabilidad de padecer DM2, aumentando el riesgo de padecimiento 6 veces más en comparación con una población sin antecedentes familiares, la cual posee un riesgo del 7% (Imamura y Maeda, 2011; Park, 2011).

En los últimos años se han identificado diversas variantes de secuencia de ADN que influyen en la predisposición individual a la DM2 y rasgos relacionados a esta; tales rasgos como glucosa en ayuno, índice de masa corporal y distribución de la grasa corpórea (Imamura y Maeda, 2011). Diversos estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han aportado un avance significativo en el campo de la genética de algunas enfermedades comunes, sin embargo, estos avances no proporcionan por sí solos suficiente información para la mejora en la práctica clínica de la DM2 (Imamura y Maeda, 2011).

Recientemente con la aplicación de distintas estrategias de mapeo genómico se han identificado nuevos genes de susceptibilidad para desarrollo de la DM2. Entre los genes más importantes identificados están el receptor activador de proliferación de peroxisomas gamma (PPAR γ , por sus siglas en inglés), el gen para calpaina-10, el gen para TCFL2, CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, y el gen del transportador de zinc SLC30A8, así como también el gen del receptor de la adiponectina AdipoR2 (Goldstein y Müller-Wieland, 2003; Chauhan *et al.*, 2010; Imamura y Maeda, 2011).

Factores asociados con el estilo de vida. La DM2 es una crisis de salud pública mundial impulsada por la rápida urbanización y el estilo de vida occidental, el cual se encamina cada vez más al sedentarismo (Hu, 2011).

Estudios epidemiológicos y ensayos clínicos aleatorios muestran que la DM2 se puede prevenir mediante modificaciones en el estilo de vida, siendo los factores de riesgo modificables el sobrepeso y obesidad, la dieta (como la carga glucémica, la ingesta de grasa, fibra y alimentos integrales), la inactividad física, el consumo de alcohol y el tabaquismo (Hu, 2011).

La obesidad ha sido reconocida como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la DM2, puesto que varios estudios prospectivos en poblaciones muy diferentes han demostrado una fuerte asociación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) y el aumento de peso con el posterior desarrollo de la DM2 (Bazzano *et al.*, 2005). Al mismo tiempo, en muchos de estos estudios se establece que la pérdida de peso puede tener importantes efectos benéficos sobre el control glucémico y por tal motivo, del riesgo a un próximo diagnóstico de DM2 en personas con sobrepeso u obesidad (Bazzano *et al.*, 2005).

La dieta es uno de los principales factores de riesgo modificables para el desarrollo de la DM2, y aunque la ingesta excesiva de calorías es un factor impulsor importante para la diabetes, la calidad de las grasas y los hidratos de carbono juegan un papel importante independiente del IMC, en particular una dieta con una alta carga glucémica aumenta la demanda de insulina y puede llevar al agotamiento de las células beta pancreáticas, implicando a largo plazo un riesgo para el desarrollo de DM2 y enfermedad cardiovascular (Ventura *et al.*, 2009; Hu, 2011). Estudios en animales demuestran que las grasas monoinsaturadas o poliinsaturadas parecen tener efectos benéficos sobre la acción de la insulina, mientras que las grasas saturadas y en general las dietas con alto contenido de grasas totales parecen disminuir la sensibilidad de la misma (Bazzano *et al.*, 2005; Hu, 2011).

El estilo de vida sedentario es un factor de riesgo para la diabetes, debido a que se ha demostrado que las personas con un estilo de vida físicamente activo pueden tener un menor aumento de las concentraciones de

insulina plasmática en respuesta a una carga de glucosa que una persona con un estilo de vida sedentario, estos estudios sugieren entonces que el ejercicio aumenta la sensibilidad de los tejidos a la insulina (Helmrich *et al.*, 1991; Hu, 2011).

El tabaquismo es un factor de riesgo independiente para la DM2, los fumadores tienen un riesgo 45% mayor de desarrollar DM2 en comparación con los no fumadores (Willi *et al.*, 2007). Esto es porque a pesar de que los fumadores tienden a ser más delgados que los no fumadores, esta población se asocia con un mayor riesgo de obesidad, además que el tabaquismo tiene efectos anti-estrogénicos en las mujeres y disminuye la testosterona en plasma en los hombres; estos efectos pueden favorecer la resistencia a la insulina y la DM2 (Hu, 2011). Otro factor estudiado en relación a la diabetes es el consumo de alcohol; existen posibles efectos benéficos del consumo moderado de alcohol los cuales incluyen una mejora a la sensibilidad de la insulina, aumento del HDL-colesterol y de adiponectina (Koppes *et al.*, 2005). Sin embargo, el consumo excesivo de alcohol tiene varios efectos metabólicos entre los cuales se encuentra la obesidad, el aumento de los niveles de triglicéridos, pancreatitis, alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y el deterioro de la función hepática (Koppes *et al.*, 2005; Hu, 2011).

Patogenia

En estado de ayuno, la mayor parte de la glucosa es producida por el hígado, se considera normal un valor de glucosa basal cuando ésta se encuentra en un intervalo de 70 a 100 mg/dL, pre-diabetes en un intervalo de 100 a 125 mg/dL y DM un valor mayor a 125 mg/dL (ADA, 2012), aproximadamente la mitad de la glucosa se utiliza para metabolismo cerebral y el resto es absorbido por diversos tejidos, principalmente muscular y una parte menor por el tejido adiposo. En respuesta a la ingesta de hidratos de carbono,

los individuos con un metabolismo normal de la glucosa presentan un perfil de insulina, glucosa y glucagon en plasma que después de dicha ingestión muestra un aumento previsible en los niveles de glucosa plasmática así como una sólida respuesta de insulina para disponer a nivel celular de la carga de glucosa ingerida; en contraste, la secreción de glucagon se interrumpe y disminuye su nivel en plasma. Esta interacción permite que la glucosa plasmática permanezca dentro de un rango homeostático muy estrecho a pesar de la variación en la ingesta de alimentos que se produce entre el ayuno y el estado postprandial, de tal manera que tanto la insulina como el glucagon representan un conjunto clave de hormonas que están implicadas en la regulación de la respuesta metabólica de la glucosa (Goldstein y Müller-Wieland, 2003; Spellman, 2010).

La respuesta metabólica al ingerir hidratos de carbono es muy diferente en individuos con una tolerancia a la glucosa normal comparado con aquellos que padecen DM2 (Spellman, 2010). En respuesta al incremento de los niveles de insulina en individuos aparentemente sanos así como también aquellos que padecen DM2, la absorción periférica de la glucosa se produce, sin embargo en los pacientes con DM2 se encuentra reducida notablemente (Spellman, 2010). Por otro lado, en contraste con los individuos no diabéticos, en los pacientes con DM2 después de la ingesta de hidratos de carbono la disminución de glucagon no se produce notándose por el contrario un ligero aumento (Unger, 1971), de tal manera que la ausencia de una disminución de glucagon es uno de los factores clave en la comprensión de la regulación defectuosa de la glucosa, resistencia a la insulina y la producción insuficiente de insulina que se producen en los individuos con DM2 (Spellman, 2010).

Resistencia a la Insulina

La resistencia a la insulina (RI) es una condición clínica caracterizada por una disminución de la sensibilidad y capacidad de respuesta a las acciones metabólicas de la insulina (Mercurio *et al.*, 2012), de modo que una determinada concentración de insulina produce un efecto biológico disminuido; esta condición se ve contrarrestada por un aumento compensatorio en la secreción de esta hormona por las células beta del páncreas en el intento por mantener una tolerancia a la glucosa normal (Mercurio *et al.*, 2012). La hiperinsulinemia es una de las principales características de los estados de RI, además esta característica es común en varias condiciones patológicas tales como la DM2, obesidad y dislipidemia; también es un componente importante de la hipertensión, enfermedad coronaria y aterosclerosis. La RI representa la más temprana anomalía detectable en la historia natural de la DM2 cuya evolución implica defectos en la acción y la secreción de la hormona insulina (Mercurio *et al.*, 2012).

Aunque la secuencia fisiopatológica precisa que conduce a la resistencia a la insulina sigue siendo en gran parte desconocida, se han descrito mecanismos de alteraciones a distintos niveles. Por ejemplo, eventos pre-receptor como anticuerpos anti-receptor y anticuerpos anti-insulina; fenómenos a nivel del receptor de insulina tales como presencia de mutaciones o alteraciones que condicionan la funcionalidad del receptor y alteraciones a nivel de post-receptor como la presencia de variantes genéticas asociadas a señalización intracelular alterada de las moléculas IRS1 e IRS2 (moléculas sustrato del receptor de insulina 1 y 2), alteraciones a nivel de complejos enzimáticos (fosfatidilinositol 3 cinasa [PI3K]; proteína cinasa B [PKB], o proteína cinasa C [PKC]) y anomalías tanto en la síntesis de glucotransportadores, como en su expresión a nivel de membrana celular (Pérez, 2009).

Si bien las alteraciones genéticas permiten explicar con claridad algunos fenómenos asociados a la RI en casos extremos como aquellas que afectan al receptor de insulina, o ciertas mutaciones en genes que codifican para las proteínas transportadoras de glucosa: GLUT's, se debe señalar que son mutaciones extremadamente raras y esporádicas (Pérez, 2009).

La RI se manifiesta sobre todo en los tejidos periféricos como el músculo esquelético y el tejido adiposo por una baja tasa de captación y oxidación de las moléculas de glucosa (Pérez, 2009). El mecanismo compensador asociado a la hiperinsulinemia se traduce en el evento por el cual el individuo es capaz de mantener una tolerancia normal a la glucosa durante períodos finitos de tiempo, cuando dicho mecanismo de control homeostático es insuficiente (probablemente por causas asociadas a defectos de la síntesis y/o secreción hormonal por parte de las células beta), sobreviene la intolerancia a los hidratos de carbono y en consecuencia el desarrollo de la DM2 (Guillausseau *et al.*, 2008; Pérez, 2009).

Recientes publicaciones han confirmado que la reducción en la masa de células beta contribuye al declive de la producción de insulina y por lo tanto al desarrollo de la DM2. Sin embargo, a pesar de que esta destrucción de las células beta es un factor etiológico importante en el desarrollo y la progresión de la enfermedad; también hay evidencia concreta que indica que existe un defecto secretorio intrínseco (Bonora, 2008). En la DM2, el incremento del flujo de ácidos grasos libres en la mitocondria incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), las cuales inducen alteraciones a nivel de proteína, ARN y ADN, interfiriendo con la señalización de la insulina. El estrés oxidativo crónico mitocondrial en los tejidos periféricos subsecuentemente daña la retina, células vasculares endoteliales, neuronas periféricas y nefronas, lo que da lugar a las secuelas clínicas de la etapa final de la DM2. De esta manera es como la disfunción mitocondrial crónica puede explicar gran parte de los cuadros clínicos de la DM2 (Pérez, 2009).

Complicaciones Vasculares

Las manifestaciones clínicas de la DM2 son variadas y en muchas ocasiones inespecíficas; aunque la mayoría de los signos y síntomas están relacionados con la hiperglucemia sostenida o con la RI, las primeras manifestaciones de la DM2 tienden a aparecer durante la edad adulta después de la tercera década de vida y son mucho más discretas que las que se presentan en la DM1; de hecho, un alto porcentaje de pacientes son asintomáticos y tan sólo exhiben altas concentraciones de glucosa en plasma. Las complicaciones en los pacientes con DM2 pueden ser agudas o crónicas (Figura 1); es poco frecuente que la primera manifestación sea un cuadro agudo de descompensación como por ejemplo una cetoacidosis o un coma hiperosmolar. Al paciente diabético se le identifica cuando manifiesta alguna complicación crónica de la enfermedad tal como la neuropatía diabética (Díaz *et al.*, 2004).

En la actualidad las complicaciones agudas derivadas de este padecimiento han dejado de ser una principal causa de muerte, por lo que el paciente con DM2 presenta una mayor longevidad; sin embargo debe enfrentarse a las complicaciones crónicas de la enfermedad. Estas complicaciones, dependiendo de si afectan los vasos capilares sanguíneos pequeños o de mayor calibre, se clasifican en microvasculares y macrovasculares, respectivamente (Díaz *et al.*, 2004).

Las complicaciones microvasculares se relacionan principalmente con daño al endotelio y músculo liso de microvasculatura y se manifiesta como nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética. Este tipo de complicaciones emerge por influencias genéticas sobre las cuales se yuxtaponen trastornos metabólicos y hemodinámicos que tienen como característica anatómica el engrosamiento de las membranas basales de los vasos capilares, lo que posteriormente conduce a angiopatía oclusiva, hipoxia y daño del tejido (Díaz *et*

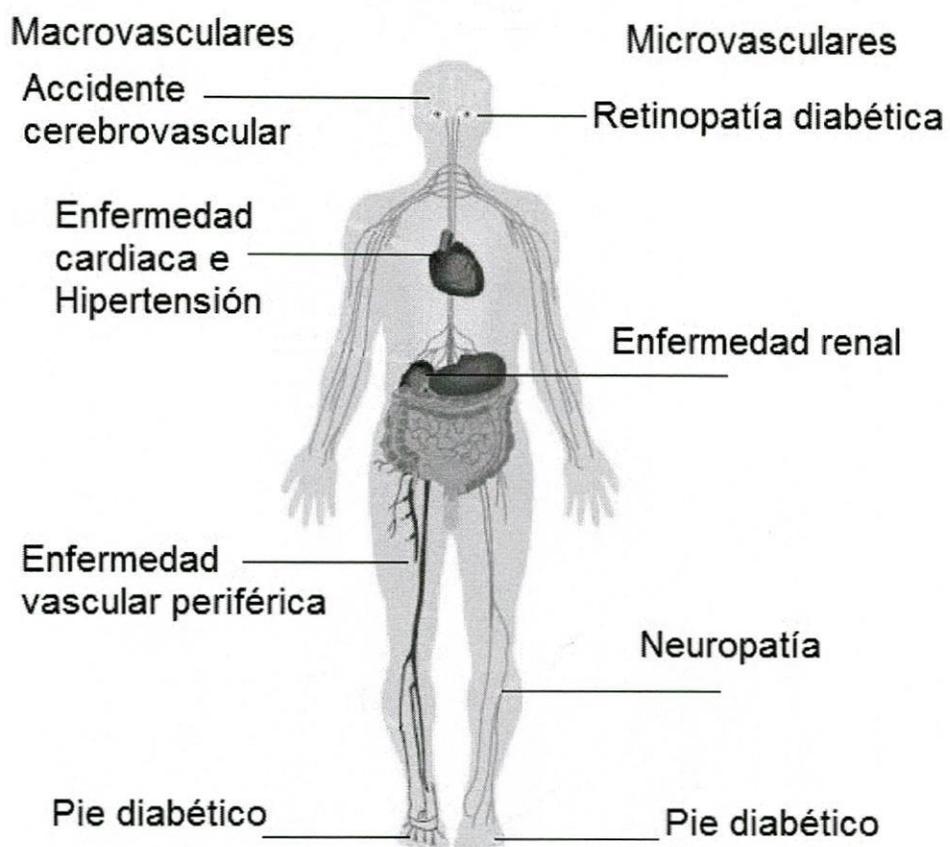


Figura 1. Complicaciones macrovasculares y microvasculares en la diabetes mellitus.

Adaptado de (IDF, 2012b).

al., 2004). El aumento de estas complicaciones se correlaciona en la mayoría de los casos con la severidad y duración de la hiperglucemia crónica. Por ejemplo, niveles postprandiales de glucosa superiores a 200 mg/dL, se asocian frecuentemente con las complicaciones renales, de retina y neurológicas, mismas que pueden iniciar cinco o diez años después de manifestarse la enfermedad (Díaz *et al.*, 2004).

Las complicaciones microvasculares están estrechamente relacionadas con la edad, duración de la diabetes y como se menciona anteriormente el control glucémico (Kim *et al.*, 2011). La retinopatía diabética es la complicación microvascular más común de DM y su prevalencia está fuertemente relacionada con la duración de la diabetes. La nefropatía diabética se caracteriza por albuminuria (≥ 300 mg/24h) y una tasa de filtración glomerular reducida, se presenta en el momento del diagnóstico de la diabetes después de que el riñón ha sido expuesto a la hiperglucemia crónica durante la fase prediabética. Los pacientes con microalbuminuria que progresan a macroalbuminuria (≥ 300 mg/24h) son propensos a progresar a enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) (Plantinga *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2011).

La diabetes es una causa importante de Enfermedad Renal Crónica (ERC) y es reconocida como la causa más común de ESRD en los Estados Unidos y Corea (Kim *et al.*, 2011). En la Encuesta de Examen Nacional de Salud y Nutrición de 1999 al 2006 alrededor del 40% de los adultos de los Estados Unidos con diabetes diagnosticada o no diagnosticada tenían algún grado de ERC (Plantinga *et al.*, 2010). En la actualidad no existe un tratamiento a excepción de la intención de mejorar el control glucémico específico para el daño nervioso subyacente ocasionado por la neuropatía diabética ya que el control de la glucemia reduce la aparición de complicaciones microvasculares pero no puede revertir la pérdida neuronal (Kim *et al.*, 2011).

Las complicaciones macrovasculares son las más comunes en la DM2, incluye a un grupo de trastornos que se caracterizan por aterosclerosis y

enfermedad isquémica del corazón en todas sus modalidades y son la principal causa de morbilidad y mortalidad además de ser el mayor contribuyente a los costos directos e indirectos de la DM2 (Kim *et al.*, 2011). La hiperglucemia ha sido identificada como factor de riesgo autónomo que causa daño cardíaco y conduce a la cardiomiopatía diabética independiente de la presencia de enfermedad vascular. A diferencia de las complicaciones microvasculares, la asociación de aterosclerosis con hiperglucemia no es tan congruente; en cambio, la hiperglucemia postprandial y la concentración de insulina en plasma sí predicen el riesgo de enfermedad aterosclerótica (Cai y Kang, 2001). Frecuentemente los factores de riesgo para estas enfermedades (obesidad, hipertensión arterial y dislipidemia), anteceden al diagnóstico de DM2 hasta por ocho o más años. En comparación con sujetos no diabéticos, el paciente con DM2 tiene de dos a cuatro veces más probabilidades de presentar infarto agudo al miocardio así como otros trastornos asociados con la aterosclerosis (Kim *et al.*, 2011).

En gran medida las complicaciones de la diabetes inducida por la hiperglucemia se originan por cambios químicos y funcionales de las proteínas, alteración en la expresión de los genes y daño del endotelio (De Vriese *et al.*, 2000). Al parecer, la disfunción del endotelio es la causa principal de las complicaciones vasculares porque en este tejido se presenta un desequilibrio en la producción de sustancias vasoactivas que consiste en la disminución de la producción de vasodilatadores como el óxido nítrico y en el aumento de la liberación de vasoconstrictores como la endotelina-1 (ET-1) y de factores procoagulantes (Moravski *et al.*, 2003). En conjunto estas alteraciones pueden explicar en parte la mayor incidencia de aterosclerosis e hipertensión arterial (HA) en este tipo de pacientes; pero además, en el endotelio y en otras células se incrementa la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), proteínas de la matriz extracelular, citocinas y factores del crecimiento (entre los que se encuentran: el factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF,

por sus siglas en inglés], el factor de crecimiento transformante β [TGF- β , por sus siglas en inglés] y el factor de necrosis tumoral. α [TNF- α , por sus siglas en inglés]), lo que provoca alteraciones celulares y orgánicas dependiendo del lugar donde se liberan (Moravski *et al.*, 2003; Díaz *et al.*, 2004).

La sobreproducción del VEGF en la retina facilita la ruptura de la barrera de permeabilidad vascular, migración de leucocitos, inflamación y la neovascularización patológica, lo que propicia la aparición de la retinopatía diabética proliferativa, una de las causas principales de ceguera en los países industrializados (Moravski *et al.*, 2003). El aumento en la expresión de proteínas de la matriz extracelular (fibronectina, laminina y colágena tipo IV) y de PAI-1 está involucrado en el engrosamiento de la membrana basal de vasos capilares sanguíneos en glomérulos y retina, y en la expansión de la matriz mesangial en riñón, responsables en parte de la retinopatía y nefropatía diabéticas (Stitt *et al.*, 2002). Estas anomalías son resultado de la acumulación de componentes de matriz extracelular ya sea por aumento en su producción, por alteraciones en su degradación o por incremento de factores de crecimiento como el TGF- β . La disminución en la degradación de la matriz extracelular en el paciente diabético se debe en gran medida a la sobreproducción del PAI-1, el cual inhibe la activación de las metaloproteinasas (Galis y Khatri, 2002; Díaz *et al.*, 2004).

Experimentos *in vivo* e *in vitro* implican una serie de vías metabólicas enzimáticas y no enzimáticas en la iniciación y progresión de las complicaciones de la DM2 (Hur *et al.*, 2010) como son: el aumento de la actividad de los polioles que conduce a la acumulación de sorbitol y fructosa, así como la caída en la concentración de NADPH; también un proceso de glicación no-enzimática, que está asociada con el envejecimiento acelerado ocasionado por la diabetes, el cual se inicia con la reacción de los grupos carbonilos de los hidratos de carbono como la glucosa, fructosa y glucosa-6-fosfato o sus derivados con los grupos amino principalmente de las proteínas aunque también ácidos nucleicos y lípidos generando productos de glicación

avanzada (AGE, por sus siglas en inglés). Recientemente se ha establecido un enlace entre estas vías que proporciona un mecanismo unificado de daño tisular además de que cada una de estas vías directa o indirectamente conduce a la sobreproducción de ROS (Díaz *et al.*, 2004; Edwards *et al.*, 2008; Hur *et al.*, 2010).

Dislipidemias

Dislipidemia se define como un estado del plasma lipídico anormal. En la DM2 se presenta con niveles normales o levemente aumentados de LDL-colesterol así como de colesterol total, aumento en los niveles de triglicéridos y apolipoproteína B, un predominio de partículas LDL-colesterol pequeñas y densas y una disminución de los niveles de HDL-colesterol (Díaz *et al.*, 1997; Jisieike-Onuigbo *et al.*, 2011).

Colesterol

El colesterol es un lípido sencillo que se presenta en el organismo en forma libre y esterificada, debe distinguirse entre el colesterol exógeno el cual es ingerido en el alimento y el colesterol endógeno el cual es sintetizado en numerosos tejidos principalmente en hígado y tracto gastrointestinal a partir de acetil-CoA; sin embargo es descompuesto y excretado del cuerpo exclusivamente por vía hepática (Murray *et al.*, 2003). Es el precursor de todos los demás esteroides del organismo como los corticosteroides, las hormonas sexuales, los ácidos biliares y la vitamina D (Díaz *et al.*, 1997).

El colesterol es transportado de forma estable en complejos macromoleculares denominados lipoproteínas, de las cuales existen cinco grandes clases con marcadas diferencias fisicoquímicas y funcionales: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés), lipoproteínas de densidad intermedia (del inglés IDL), lipoproteínas de

baja densidad y lipoproteínas de alta densidad (LDL y HDL respectivamente, por sus siglas en inglés). Estas lipoproteínas constituyen el vehículo mediante el cual se transportan el colesterol, los esteres del colesterol y los triglicéridos de un tejido u órgano a otro en el cuerpo (Devlin, 2004).

La LDL transporta el colesterol a diversos tejidos que requieren de este para su estructura membranal o bien para la síntesis de hormonas esteroides. Por otro lado la HDL que es rica en colesterol y tiene un bajo contenido de triglicéridos constituye el vehículo principal para el transporte del exceso de colesterol desde la periferia hacia el hígado donde es excretado a través de la bilis ya sea directamente en forma de colesterol o después de su conversión en ácidos biliares. Las lipoproteínas especialmente las VLDL y los quilomicrones transportan triglicéridos a los sitios en los que son metabolizados para la producción de energía o para su almacenamiento principalmente en los adipocitos (Devlin, 2004). Existe evidencia de que el HDL-colesterol promueve la captación de glucosa en los adipocitos mediante la regulación de la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT4) y aumenta la deposición de glucógeno en las células del músculo esquelético (Figura 2). Estos resultados aportan nuevos conocimientos sobre las influencias y los mecanismos implicados en el metabolismo de la glucosa de la HDL (Zhang *et al.*, 2011).

HDL y LDL Colesterol en Diabetes Mellitus Tipo 2

Las dislipidemias en la DM2 se deben fundamentalmente al fenómeno de RI que conduce a defectos en el manejo de lípidos (Jisieike-Onuigbo *et al.*, 2011). La RI, la deficiencia relativa de la insulina y la obesidad, están asociados con hipertrigliceridemia, bajas concentraciones de HDL-colesterol en plasma, y en ocasiones niveles elevados de LDL-colesterol y lipoproteína A.

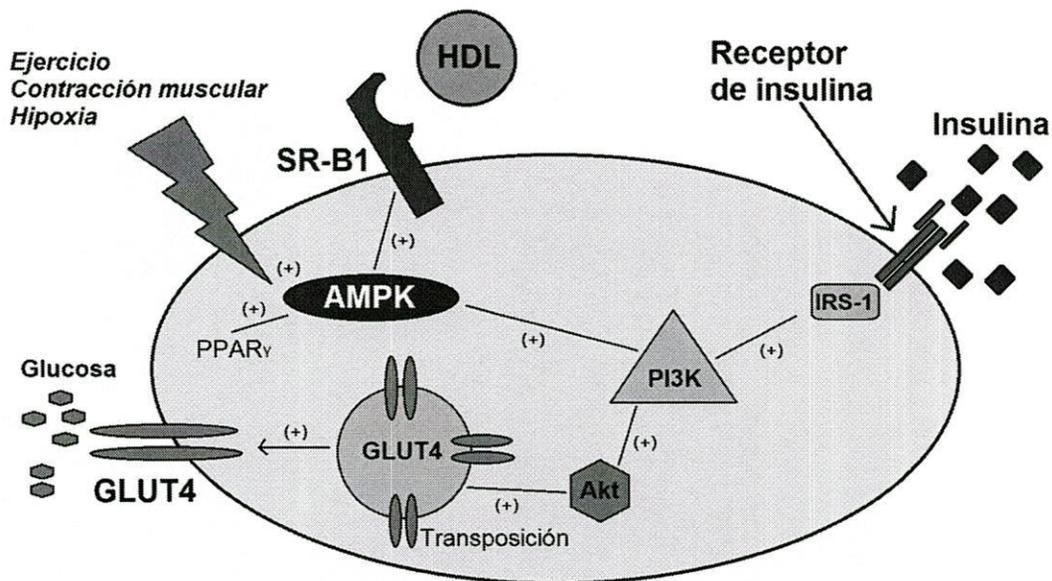


Figura 2. Señalización HDL-colesterol promueve la captación de glucosa en adipocitos.

A través de la regulación de la translocación de GLUT4 mediante mecanismos que implican a PI3K/Akt (fosfatidilinositol 3 quinasa/proteína cinasa B) vía receptor SR-BI (del inglés receptor basurero de clase B tipo I) y las vías de señalización AMPK (proteína cinasa activada por AMP).

Adaptado de (Zhang *et al.*, 2011).

La alteración en el metabolismo lipídico parece ser un evento temprano en el desarrollo de la DM2 (Vijayaraghavan, 2010; Jisieike-Onuigbo *et al.*, 2011). La falta de capacidad de respuesta a la acción de la insulina a nivel del adipocito resulta en la supresión defectuosa de la hidrólisis intracelular de los triglicéridos con una posterior liberación de ácidos grasos no esterificados (AGNE'S) en circulación (Vijayaraghavan, 2010). La mayor afluencia de AGNEs en el hígado promueve la síntesis de triglicéridos y secreciones elevadas de VLDL en plasma. Todos estos mecanismos concluyen en una alteración de HDL a moléculas pobres en colesterol que posteriormente se catabolizan y se eliminan de circulación. Por otra parte las partículas LDL pequeñas y densas que se consideran más aterogénicas que su molécula precursora contribuyen a la aterosclerosis (Vijayaraghavan, 2010), y la reducción de los niveles de HDL-colesterol se acompaña de una reducción de su actividad antioxidante y anti-aterogénica (Vijayaraghavan, 2010).

Existe un gran número de evidencias de que las concentraciones de HDL-colesterol están asociadas con el grado y la distribución de la obesidad (Wang y Peng, 2011), sin embargo la obesidad no sólo afecta a la concentración de HDL-colesterol en plasma, también tiene influencia sobre su funcionalidad; nuevos estudios indican que el HDL-colesterol puede perder su actividad de protección e incluso convertirse en aterogénica bajo ciertas condiciones. A pesar de estas interpretaciones, no hay una explicación consensada para la asociación entre la obesidad y la disminución de los niveles de HDL-colesterol (Wang y Peng, 2011).

Adiponectina

La obesidad es considerada como un factor de riesgo común de enfermedad vascular y RI; sin embargo, el mecanismo molecular de esta relación no está aún bien definido. Los adipocitos producen y secretan una amplia variedad de moléculas con una gran actividad biológica denominadas adipocitocinas entre las que se encuentran el TNF- α , la leptina, la resistina, la adiponectina, y el PAI-1 entre otras (Domínguez, 2007). La adiponectina es una hormona producida exclusivamente en el tejido adiposo y a diferencia de las demás adipocitocinas conocidas sus niveles se encuentran disminuidos en estados asociados con RI tal como la obesidad, DM2 y síndrome metabólico (Arita *et al.*, 1999; Hotta *et al.*, 2000).

Estructura

La adiponectina (Figura 3) es una hormona proteica de aproximadamente 30 kDa, compuesta por 244 aminoácidos y codificada en el brazo largo del cromosoma 3, *locus* 3q27 (Maeda *et al.*, 1996; Takahashi *et al.*, 2000). Su estructura básica (trímero) presenta homología con el factor C1q del complemento, la colágena y TNF- α (Scherer *et al.*, 1995; Maeda *et al.*, 1996). La adiponectina fue identificada de manera independiente por varios grupos de investigación utilizando diferentes técnicas de donde se originan los diferentes términos con que se le ha denominado: Acrp30, AdipoQ y apM1 (Maeda *et al.*, 1996). Dicha adipocitocina forma trímeros (denominada adiponectina de bajo peso molecular) los cuales se constituyen por asociación de tres monómeros a través del dominio globular, pero además de trímero puede circular en plasma en forma hexámero (adiponectina de peso molecular medio) y en multímeros (adiponectina de alto peso molecular) (Figura 4) (Waki *et al.*, 2003).

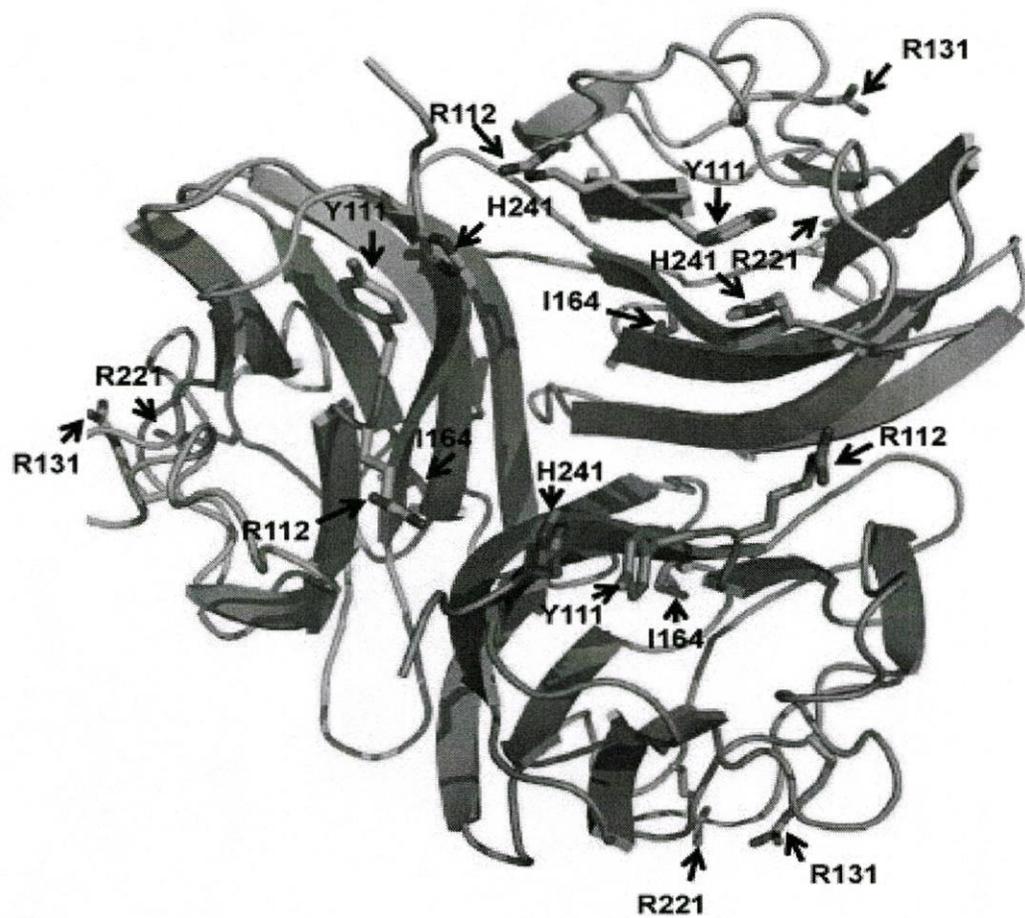


Figura 3. Estructura del monómero de adiponectina.
Adaptado de (Jungtrakoon *et al.*, 2011).

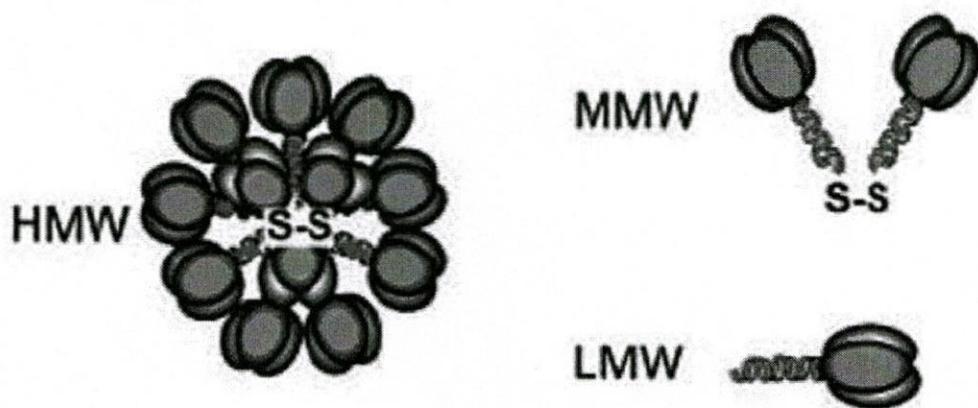


Figura 4. Esquemas de las diferentes especies de adiponectina.
HMW, alto peso molecular; MMW, peso molecular medio; LMW, bajo peso molecular.

Adaptado de (Kadowaki y Yamauchi, 2005).

La adiponectina puede existir en plasma en su forma completa o en fragmentos globulares pero la primera parece ser la forma más común. Se ha observado por medio de estudios en suero humano y de ratón que los niveles de adiponectina en su forma estructural de alto peso molecular (HMW, por sus siglas en inglés) se encuentran mayormente elevados en mujeres que en varones, mientras que los niveles de trímeros y hexámeros no varían con el género (Jo *et al.*, 2003); la existencia de tres diferentes formas estructurales en que circula la adiponectina tiene importantes implicaciones funcionales pero la forma HMW es la que se ha relacionado con trastornos asociados con la obesidad como la DM2 (Pedrianes y Velasco, 2009).

Función

La adiponectina es secretada exclusivamente por el tejido adiposo (Maeda *et al.*, 1996), circula en plasma en concentraciones que oscilan entre 3 a 30 $\mu\text{g/mL}$ y presenta un ritmo circadiano casi idéntico al del cortisol y a la proteína de unión de la leptina (Shibata *et al.*, 2009; Cassani *et al.*, 2011). Existen dos receptores celulares sobre los que actúa esta proteína los cuales poseen una estructura bastante parecida entre sí: AdipoR1 y AdipoR2 (Yamauchi *et al.*, 2003; Kadowaki y Yamauchi, 2005). Los receptores AdipoR1 y 2 son proteínas integrales de membrana y poseen 7 dominios transmembranales; el receptor AdipoR1 abunda en músculo esquelético y estimula la activación del PPAR, de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) y con ello la captación de la glucosa y la β -oxidación. El receptor AdipoR2 es mayoritariamente expresado en células hepáticas y comparte con el primero la activación de PPAR y la estimulación de la β - oxidación, pero además promueve la disminución de la gluconeogénesis vía AMPK (Yamauchi *et al.*, 2003).

Existen estudios realizados *in-vitro* y en modelos murinos que demuestran que la adiponectina al unirse a sus receptores de superficie induce la activación de rutas de señalización intracelulares mediante las cuales modula la translocación de GLUT4 a la superficie celular y al mismo tiempo incrementa la señalización dada por el receptor de insulina al interactuar con su ligando natural (Kadowaki y Yamauchi, 2005; Kashyap *et al.*, 2010). El aumento del contenido tisular de triglicéridos interfiere con la activación de PI3K lo que a su vez produce una translocación de GLUT4 al interior de la célula y con ello la disminución de la captación de glucosa (Yamauchi *et al.*, 2001).

La adiponectina aumenta la expresión de moléculas involucradas en el transporte y oxidación de ácidos grasos llevando al aumento en el consumo de los mismos y por tanto a una disminución en el contenido de triglicéridos; de tal manera que así, la adiponectina podría contribuir a mejorar la transducción de señales del receptor de insulina (Yamauchi *et al.*, 2001; Maeda *et al.*, 2002). La adiponectina tendría una acción directa y otra indirecta sobre la transducción de señales del receptor de insulina; regularía directamente la fosforilación del receptor y de los segundos mensajeros y además, al disminuir el contenido tisular de triglicéridos mejoraría indirectamente la activación del receptor (Maeda *et al.*, 2002).

Diversas investigaciones han demostrado que la adiponectina ejerce efectos directos sobre el endotelio vascular (Kubota *et al.*, 2002). Existe una relación inversa entre la adiponectina y los valores séricos de triglicéridos, la proteína C reactiva (PCR) y el LDL-colesterol; por el contrario es conocida la relación directa entre aquella y las concentraciones de HDL-colesterol (Zietz *et al.*, 2003); también los niveles de adiponectina se encuentran disminuidos en personas con HA, independientemente de la presencia de RI (Iwashima, 2004), estas personas presentan disminuida la vasodilatación dependiente de endotelio lo que podría ser uno de los mecanismos implicados en la HA asociada a la obesidad central (Ouchi *et al.*, 2003).

Adiponectina y Diabetes Mellitus Tipo 2

Desde el descubrimiento de la adiponectina, diversos grupos de investigación han reportado evidencias de una fuerte correlación negativa entre el nivel circulante de adiponectina y la RI, tanto en humanos como en animales, en estudios *in vivo* como *in vitro* (Maeda *et al.*, 1996; Berg *et al.*, 2001; Yamauchi *et al.*, 2001; Kubota *et al.*, 2002; Chandran *et al.*, 2003; Gil-Campos *et al.*, 2004). En una gran variedad de estados patológicos asociados a RI, tal como obesidad, DM2, enfermedad cardiovascular, HA y síndrome metabólico se observan niveles reducidos de adiponectina; sin embargo aún se desconoce si los niveles bajos de esta adipocitocina son la causa o la consecuencia de estas patologías (Hotta *et al.*, 2000; Ouchi *et al.*, 2003; Trujillo-Santos, 2003).

En modelos animales de obesidad y diabetes se han observado niveles disminuidos de adiponectina aún en etapas tempranas del desarrollo de la obesidad (Hotta *et al.*, 2001). Algunos estudios han llevado a cabo la administración de adiponectina completa o su fragmento globular en animales de laboratorio y se ha detectado disminución de la glucemia, aumento de la β -oxidación de ácidos grasos, pérdida de peso, y aumento de la sensibilidad a la insulina (Figuras 5 y 6) (Berg *et al.*, 2001; Fruebis *et al.*, 2001; Weyer *et al.*, 2001; Yamauchi *et al.*, 2001).

Los ratones *knock-out* o nulos para el gen de la adiponectina también han proporcionado una herramienta útil para el estudio de los mecanismos insulino-sensibilizadores de esta adipocitocina, ya que el bloqueo del gen de la adiponectina se ha asociado con RI, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, HA, bajos niveles de proteína transportadora de ácidos grasos (CD36) y aumento de TNF- α adipocitario, mientras que la sobreexpresión del fragmento globular de adiponectina evidencia un mejoramiento de la RI (Kubota *et al.*, 2002; Maeda *et al.*, 2002). Por otro lado, investigaciones efectuadas en humanos con DM2 han sido consistentes en identificar a la adiponectina como un predictor del

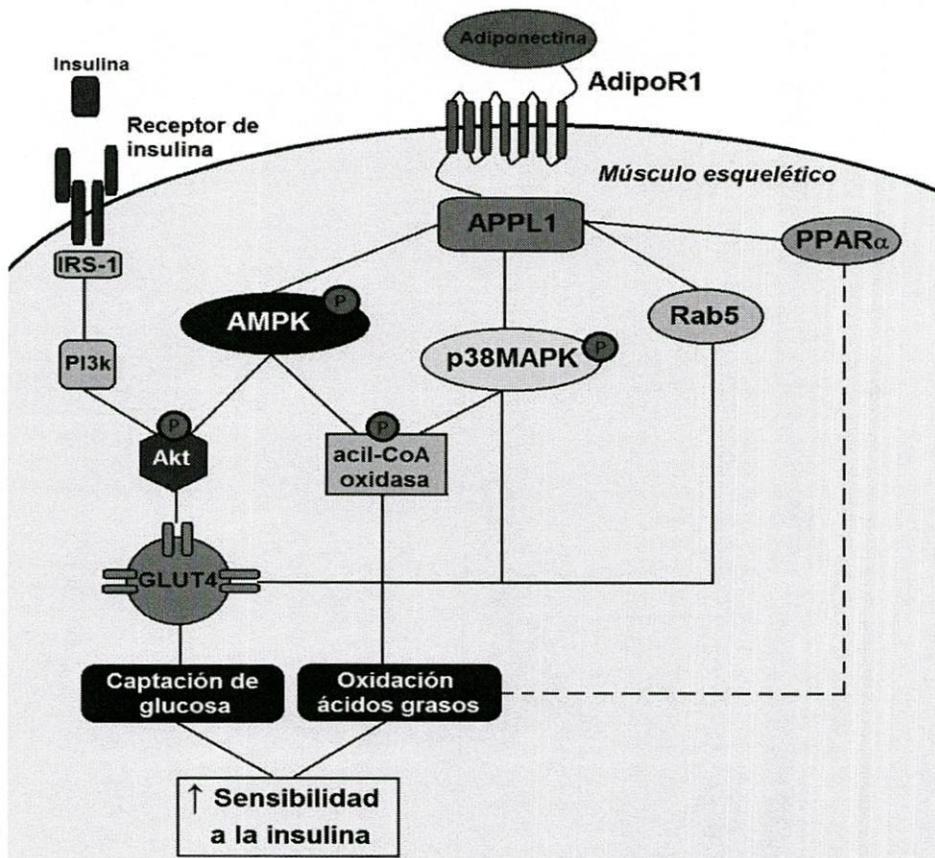


Figura 5. Señalización adiponectina con su receptor AdipoR1 en músculo esquelético activa AMPK y p38MAPK.

AdipoR1 activa la p38MAPK (del inglés proteína cinasa activada por mitógenos p38) la cual aumenta la oxidación de ácidos grasos y la captación de glucosa mediante la fosforilación de la enzima acilcoenzima A oxidasa (acil-CoA oxidasa) y la translocación de GLUT4; AdipoR1 también activa al ligando PPAR α que induce el transporte y la β -oxidación de los ácidos grasos. Estos mecanismos favorecen el aumento de la sensibilidad a la insulina.

Adaptado de (Deepa y Dong, 2009; Xin *et al.*, 2011).

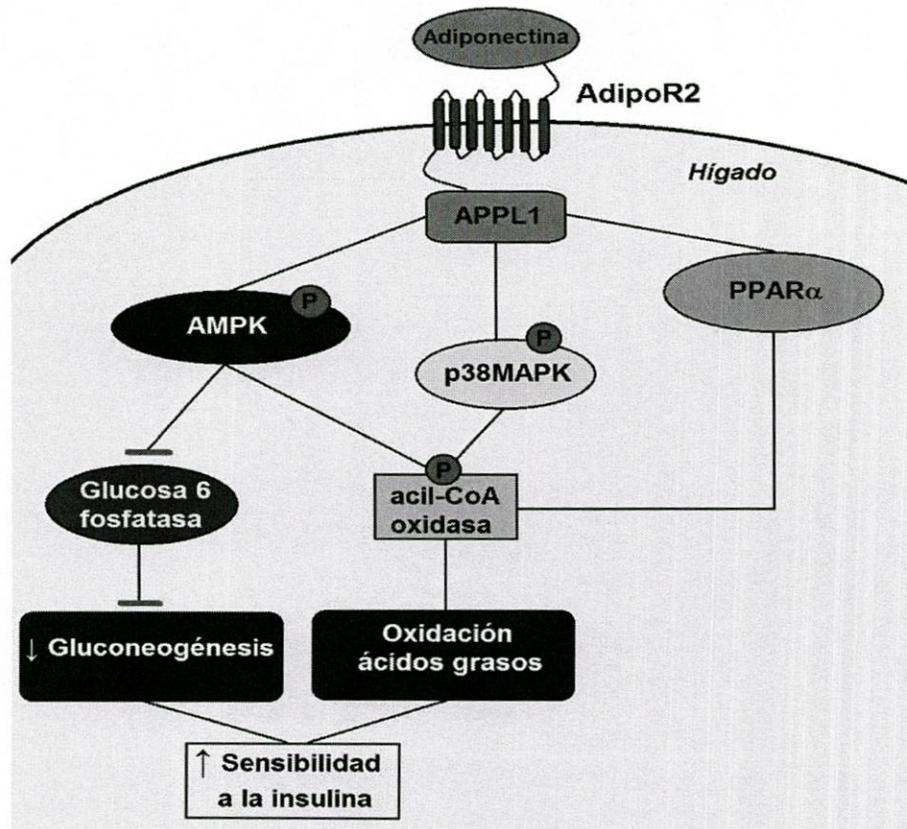


Figura 6. Señalización adiponectina con su receptor AdipoR2 en hígado activa AMPK, p38MAPK y al ligando PPAR α .

La primera inhibe la gluconeogénesis mediante la regulación de la enzima Glucosa 6 fosfatasa y promueve al igual que la segunda la oxidación de ácidos grasos mediante la fosforilación de acil-CoA; la tercera induce el transporte y la β -oxidación de los ácidos grasos.

Estos mecanismos favorecen el aumento de la sensibilidad a la insulina.

Adaptado de (Deepa y Dong, 2009; Xin *et al.*, 2011).

desarrollo de estas patologías atribuyéndole a su vez un mayor valor a la medición de la forma HMW (Yamamoto *et al.*, 2004).

El tratamiento con tiazolidindionas agonistas de los PPAR γ mejora la sensibilidad a la insulina, la tolerancia a la glucosa en pacientes y modelos animales de DM2 y además aumenta el nivel de adiponectina en humanos con RI y DM2; esto apoya el rol de la adiponectina como hormona insulino-sensibilizante y como uno de los posibles mecanismos de acción de los agonistas del PPAR γ (Combs *et al.*, 2002; Ferre, 2004; Miyazaki *et al.*, 2004).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Descripción

Se llevó a cabo un estudio de tipo transversal analítico en pacientes con pre-diabetes y usando como control a un grupo de sujetos aparentemente sanos (ADA, 2012).

Selección de Grupo con Pre-Diabetes

Se incluyeron 15 sujetos con pre-diabetes los cuales respondieron a una invitación abierta hecha a la comunidad para participar en este estudio y que cumplieran con los siguientes requisitos: edad entre 30 y 65 años, diagnosticados previamente o al momento de su ingreso al estudio, utilizando los criterios recomendados por el Comité Internacional de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus (ADA, 2012), con residencia en la Ciudad de Hermosillo Sonora. Se realizó el registro de variables antropométricas y clínicas por un médico colaborador del proyecto; fue excluido del grupo cualquier paciente que hubiera presentado un proceso inflamatorio cuatro semanas previas a la toma de muestra y no incluido aquel que decidiera no participar en el proyecto.

Selección de Grupo Control

Se integró un grupo de 11 personas aparentemente sanas, las cuales respondieron a una invitación abierta hecha a la comunidad para participar en el

presente estudio. El adecuado estado de salud de dichos sujetos fue valorado clínicamente por un médico colaborador y por el laboratorio tomando como base a los criterios recomendados por el Comité Internacional de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus (ADA, 2012) al igual que en el grupo de pacientes. Fue excluido del grupo control todo aquel sujeto que hubiera presentado algún proceso inflamatorio en las cuatro semanas previas a la toma de muestra y no incluido aquel que decidiera no participar en el estudio.

Obtención de las Muestras Biológicas

Las muestras sanguíneas (10 mL) fueron obtenidas después de un periodo de ayuno de 8 a 12 h. La sangre se obtuvo por punción venosa en tubos Vacutainer® de polipropileno adicionados con EDTA y se centrifugaron inmediatamente durante 5 min a 3000 rpm para separar el plasma del paquete globular. Una vez obtenido el plasma este fue recolectado y alicuotado (en alícuotas de 250 µL), una alícuota se utilizó para la determinación de glucosa y HDL-colesterol y el resto fue inmediatamente almacenado a -80°C para su futuro procesamiento. Fue descartada toda muestra hemolizada o almacenada incorrectamente.

Cuantificación de HDL-Colesterol en Plasma

Se cuantificó la concentración de HDL-colesterol en ayuno circulante en plasma mediante el Método de Precipitación con Ácido Fosfotungstónico de RANDOX® (número de catálogo CH203) mediante el procedimiento marcado como semi-micro, para el cual 200 µL de plasma se mezclaron con 500 µL de reactivo precipitante (Ácido Fosfotúngstico 0.55 mmol/L en cloruro de magnesio

25 mmol/L, pre-diluido en proporción 4 + 1 con agua bidestilada) e incubaron por 10 min a temperatura ambiente (18 – 26°C) seguidos de una centrifugación a 4000 rpm durante 10 min. Posteriormente, 100 µL del sobrenadante (muestra) así como de agua bidestilada (blanco) y del patrón fueron pipeteados en un tubo de reacción de manera independiente, se añadió 1000 µL del Reactivo de Colesterol y se incubó durante 10 min a temperatura ambiente, finalmente se tomo lectura de la absorbancia (Abs) de la muestra y del patrón contra el blanco a 546 nm de longitud de onda en un espectrofotómetro UV-Visible GenesysTM8 de ThermoSpectronic® empleando una cubeta de cuarzo de 1 cm; la concentración de HDL-colesterol se calculó empleando la siguiente fórmula:

$$\text{HDL-colesterol mg/dL} = \frac{\text{Abs muestra} \times \text{concentración del patrón}}{\text{Abs del patrón}}$$

Cuantificación de Glucosa en Plasma

Se cuantificó la concentración de glucosa plasmática en ayuno de ambos grupos de estudio mediante el Método GOD-PAP de RANDOX® (número de catálogo GL2623), para lo cual se pipetearon 10 µL de plasma (muestra) y de patrón en un tubo de ensayo de manera independiente al que posteriormente se añadieron 1000 µL de Reactivo de Glucosa (Tampón de fosfatos 50 mmol/L a pH 7.0, Fenol 11 mmol/L, 4-aminofenazona 0.77 mmol/L, Glucosa Oxidasa > 1.5 kU/L, Peroxidasa > 1.5 kU/L), los cuales se mezclaron e incubaron durante 10 min a temperatura ambiente. Finalmente se tomó lectura de la absorbancia del patrón y la muestra frente a un blanco (Reactivo de Glucosa) a 500 nm de longitud de onda en un espectrofotómetro UV-Visible GenesysTM8 de ThermoSpectronic® empleando una cubeta de cuarzo 1 cm. La concentración

plasmática de glucosa se calculó empleando la siguiente fórmula:

$$\text{Glucosa mg/dL} = \frac{(\text{Abs muestra} \times \text{concentración del patrón})}{\text{Abs del patrón}}$$

Cuantificación de Insulina en Plasma

Se cuantificó la concentración de insulina en ayuno circulante en el plasma del grupo de pacientes y del grupo control utilizando un equipo comercial de ELISA para detección de insulina humana de CALBIOTECH® (número de catálogo IS130D). Donde se pipetearon 25 µL de estándares de insulina, plasma de pacientes y plasma de sujetos control en su apropiado pozo, se añadió 100 µL de conjugado enzimático, se mezcló durante 10 segundos y se incubó 60 min a temperatura ambiente. Posteriormente se decantó el líquido de los pozos y se lavó 3 veces con Buffer de Lavado 1X, se decantó, se añadió 100 µL de sustrato TMB (3-5-3'5'-tetrametilbenzidina) y se incubó durante 15 min a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción añadiendo 50 µL de solución de paro de reacción a cada pozo y se agitó suavemente. Finalmente se tomó lectura de las absorbancias a 450 nm de longitud de onda en un lector de microplacas Model680 de BIO-RAD® dentro de los 15 min posteriores y se calcularon los resultados mediante la aplicación de la recta obtenida de la curva de calibración.

Determinación del Grado de Resistencia a la Insulina (HOMA_{IR})

El grado de resistencia a la acción de la insulina fue determinado empleando el Modelo de Evaluación Homeostática de Resistencia a la Insulina (HOMA_{IR}, por sus siglas en inglés), el cual fue calculado empleando la siguiente fórmula (Matthews *et al.*, 1985; Bonora *et al.*, 2000; Qu *et al.*, 2011):

$$\text{HOMA}_{IR} = \frac{\text{FPI } [\mu\text{U/mL}] \times \text{FPG } [\text{mmol/L}]}{22.5}$$

Donde:

FPI: Insulina plasmática en ayuno, por sus siglas en inglés

FPG: Glucosa plasmática en ayuno, por sus siglas en inglés

22.5: Valor ideal de FPI (5 $\mu\text{U/mL}$) X valor ideal de FPG (4.5 mmol/L). Modelo matemático HOMA_{IR} (Matthews *et al.*, 1985; Bermúdez *et al.*, 2001).

Cuantificación de Adiponectina en Plasma

Se cuantificó la concentración de adiponectina plasmática en ayuno en ambos grupos de estudio mediante el uso de un equipo comercial de ELISA (Human Adiponectin/Acrp30 de RayBio®, con número de catálogo ELH-ADIPONECTIN-001), para lo cual se añadieron 100 μL de cada estándar, plasma control y muestra en el pozo apropiado y se incubó por 2.5 h a temperatura ambiente. Se decantó el líquido y se lavó 4 veces con 300 μL de solución de lavado, se decantó el líquido por completo y se adicionaron 100 μL de anticuerpo biotinilado a cada pozo, permitiéndose la interacción con este por 1 h a temperatura ambiente y en agitación lenta, seguido de esto, el líquido fue removido, se lavó en 3 ocasiones con 300 μL de solución de lavado y se decantó la solución. Posteriormente se adicionaron 100 μL de solución

preparada de estreptavidina y se incubó 45 min con agitación suave y constante a temperatura ambiente. A continuación la solución fue decantada y se lavó 3 veces con 300 μ L de solución de lavado, posteriormente se añadieron 100 μ L de sustrato TMB a cada pozo y se incubó por 30 min a temperatura ambiente, en oscuridad y con agitación suave y constante. Finalmente se añadió 50 μ L de solución de paro de reacción y se leyeron las absorbancias inmediatamente a 450 nm de longitud de onda en un lector de microplacas Model680 de BIO-RAD® y se calcularon los resultados mediante la aplicación de la ecuación de la recta obtenida de la curva estándar.

Análisis Estadístico

Las diferencias entre la concentración de glucosa, HDL-colesterol, adiponectina y de los grados de resistencia a la insulina de los dos grupos de estudio, fueron analizados mediante una prueba U de Mann-Whitney para datos no paramétricos y muestras independientes utilizando el programa STATA/SE 10 de StataCorp®. Para la determinación de correlación entre variables se utilizó un análisis de regresión lineal. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas cuando el valor de P resultó menor a 0.05.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Selección de Sujetos y Conformación de Grupos

La población estudiada consistió en 34 sujetos que respondieron a la invitación abierta realizada a la comunidad Hermosillense, los cuales fueron sometidos a una evaluación clínica completa llevada a cabo por un médico colaborador especialista en el área. De los 34 sujetos muestreados 2 de ellos fueron diagnosticados con DM2, 15 resultaron con pre-diabetes, 7 obtuvieron como diagnóstico síndrome metabólico y 11 fueron evaluados como aparentemente sanos, de acuerdo con los criterios recomendados por el Comité Internacional de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus (ADA, 2012). Por lo tanto, fueron incluidos 26 sujetos en el presente estudio, 11 denominados como grupo control (sujetos aparentemente sanos) y 15 sujetos fueron seleccionados como grupo de pacientes con pre-diabetes.

Análisis de los Niveles de HDL-Colesterol en Plasma

Se realizó el análisis de comparación de medianas de las concentraciones de HDL-colesterol mediante la prueba de U de Mann-Whitney utilizando el programa STATA/SE 10 (Figura 7), donde se evidenció que no existe una diferencia significativa en los valores obtenidos de ambos grupos de estudio ($P=0.8761$), lo cual no concuerda con los datos previamente reportados por otros autores, donde se afirma que en individuos con pre-diabetes puede haber una disminución en los niveles de HDL-colesterol en comparación a la presentada en individuos sanos, lo cual eventualmente potencia el riesgo de adquisición de enfermedad vascular en el paciente con DM2 (Haffner *et al.*,

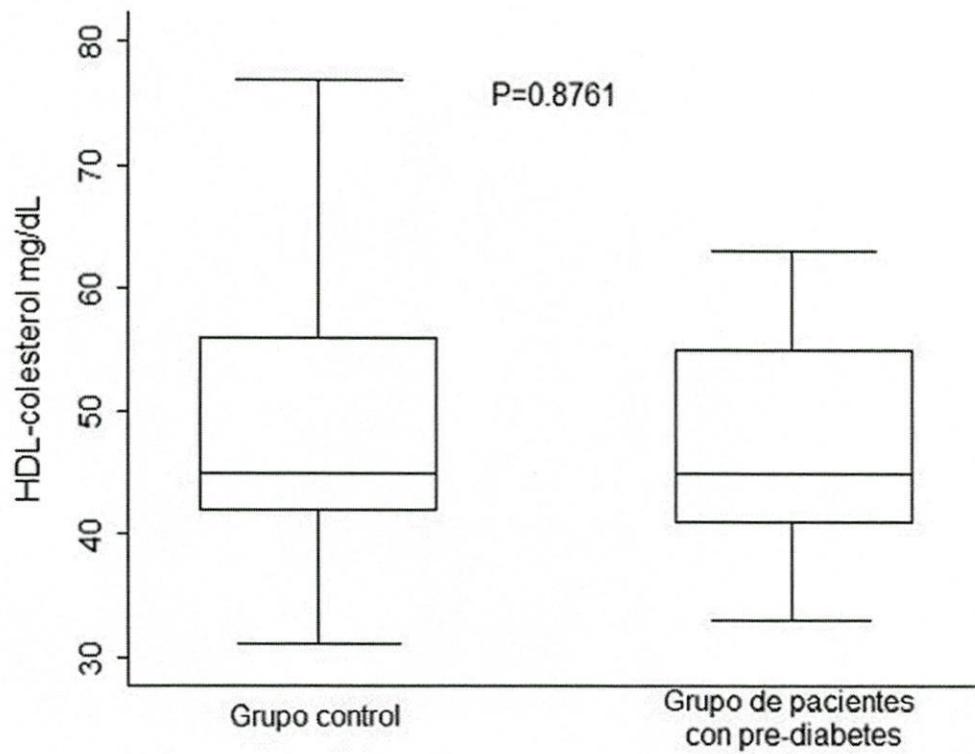


Figura 7. Análisis gráfico de comparación de medianas entre grupo control y grupo de pacientes con pre-diabetes de los niveles de HDL-colesterol en plasma (mg/dL).

2000; Tirosh *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2010; Valcarcel *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2011; Lloyd *et al.*, 2012).

Así mismo, es importante mencionar que la concentración promedio de HDL-colesterol del grupo control fue de 49 mg/dL, mientras que la del grupo de pacientes con pre-diabetes fue de 46 mg/dL, por lo tanto se pudo considerar que los valores de HDL-colesterol que presentó la población de pacientes con pre-diabetes se encontraba muy por encima del nivel crítico de 35 mg/dL, donde valores por debajo de ésta cifra se correlaciona con riesgo cardiovascular severo (Haffner *et al.*, 2000; Tirosh *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2010; Valcarcel *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2011; Lloyd *et al.*, 2012).

Análisis de los Niveles de Glucosa Plasmática en Ayuno

En el caso particular del análisis de comparación de medianas de los datos arrojados de la cuantificación de glucosa en ayuno, el análisis evidencia una diferencia estadísticamente significativa, con una $P < 0.005$ (** $P=0.0024$), entre las medianas de ambos grupos (Figura 8), cabe mencionar que la concentración de glucosa plasmática promedio presentada por el grupo control fue de 96 mg/dL y la del grupo de pacientes con pre-diabetes fue de 107 mg/dL. Dicho resultado concuerda con estudios anteriormente reportados que demuestran que los sujetos con pre-diabetes manejan niveles de glucosa en ayuno en el límite superior permitido (100 a 125 mg/dL), los cuales son mayores a los presentados por individuos sanos y que por lo tanto presentan un estado crónico de intolerancia a la glucosa (Alberti *et al.*, 2007; Leena y Crandall, 2010; Spellman, 2010; Gunasekaran y Gannon, 2011; Hu, 2011; ADA, 2012).

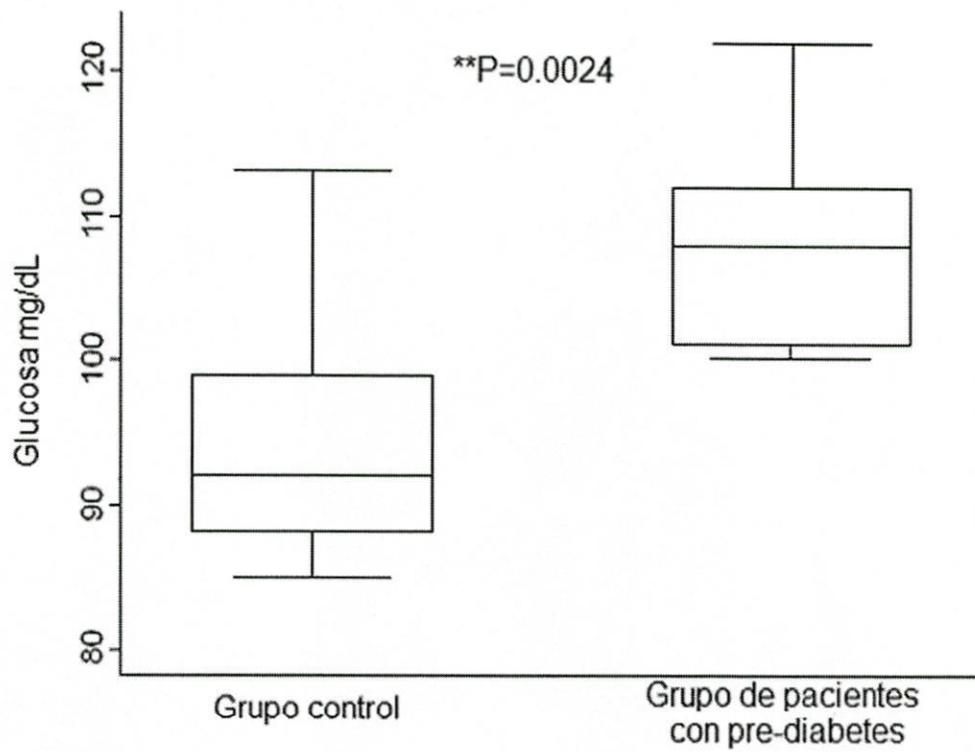


Figura 8. Análisis gráfico de comparación de medianas entre grupo control y grupo de pacientes con pre-diabetes de los niveles de glucosa plasmática en ayuno (mg/dL).

Evaluación de los Valores de HOMA_{IR}

El promedio de los valores obtenidos de la aplicación de la fórmula para HOMA_{IR} del grupo control fue de 0.52 y el del grupo de pacientes con pre-diabetes fue de 0.57, los cuales están muy por debajo de 3.8, valor de HOMA_{IR} considerado en la bibliografía como límite normal, ya que valores por encima de éste número se asocian con un estado de resistencia a la insulina (Qu *et al.*, 2011). Al realizarse la comparación de medianas de los valores de ambos grupos este se obtuvo un valor de $P=0.9793$, por lo que se considera que no existió diferencia significativa entre el grado de resistencia a la insulina arrojado en ambos grupos (Figura 9). Estos resultados contrastan con estudios anteriores que demuestran que existen diferencias significativas en los valores de HOMA_{IR} entre sujetos sanos y sujetos con DM2 (Maeda *et al.*, 1996; Berg *et al.*, 2001; Yamauchi *et al.*, 2001; Kubota *et al.*, 2002; Chandran *et al.*, 2003; Zietz *et al.*, 2003; Gil-Campos *et al.*, 2004; Altinova *et al.*, 2007), lo cual puede ser debido a que el diagnóstico en los sujetos incluidos en el presente estudio se ha realizado de manera temprana, cuando aún los niveles de insulina no son significativamente elevados en condiciones de glicemia normal.

Análisis de los Niveles de Adiponectina en Plasma

Se obtuvo una concentración promedio de 34.38 $\mu\text{g/mL}$ de adiponectina plasmática en el grupo de sujetos control, así como una de 29.64 $\mu\text{g/mL}$ en el grupo de pacientes con pre-diabetes, dando como resultado una $P=0.5165$ al realizarse el análisis de comparación de medianas, estos resultados sugieren que a pesar de ser menores las concentraciones de adiponectina en el grupo de pacientes con pre-diabetes respecto a las del grupo control, estas diferencias

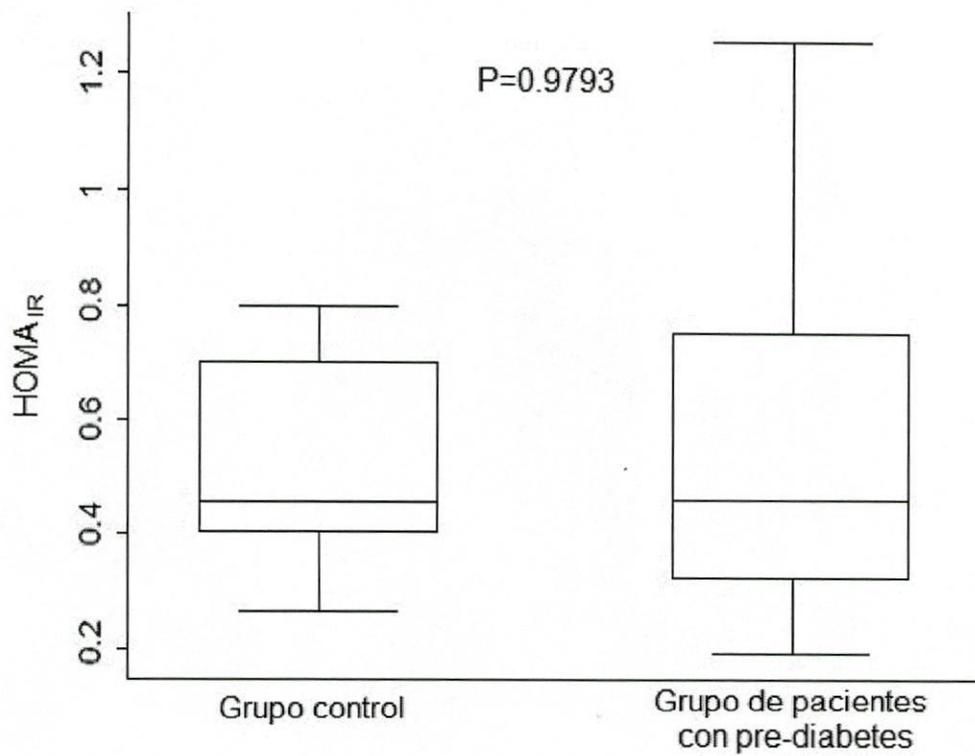


Figura 9. Análisis gráfico de comparación de medianas entre grupo control y grupo de pacientes con pre-diabetes de los valores de HOMA_{1R}.

no son consideradas estadísticamente significativas (Figura 10), igual como se ha reportado en diversos estudios, donde demuestran que los niveles de adiponectina se encuentran disminuidos en sujetos que presentan afecciones metabólicas como DM2 y obesidad en comparación con individuos sanos (Maeda *et al.*, 1996; Yamauchi *et al.*, 2001; Kubota *et al.*, 2002; Maeda *et al.*, 2002; Yamauchi *et al.*, 2002; Kadowaki y Yamauchi, 2005; Schulze *et al.*, 2005; Altinova *et al.*, 2007; Bozorgmanesh *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2011; Siitonen *et al.*, 2011; Di Chiara *et al.*, 2012).

Asimismo, el no observar diferencias significativas entre ambos grupos de estudio se podría deber al disminuido número de casos que se incluyeron en el presente proyecto. Sumado a lo anterior, es importante mencionar que tales estudios citados previamente han sido llevados a cabo en poblaciones europeas, asiáticas y americanas, pero no en población latina, siendo esta última una población altamente susceptible genéticamente a padecer DM2 (Zietz *et al.*, 2003; Altinova *et al.*, 2007; Cusi y Ocampo, 2011; Qu *et al.*, 2011).

Evaluación de la Asociación entre los Niveles de Adiponectina y HDL-Colesterol

Con la finalidad determinar la existencia de una posible asociación entre los niveles de adiponectina plasmática y los de HDL-colesterol, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal por el método no paramétrico de Spearman empleando el programa estadístico STATA/SE 10, obteniéndose en el caso del análisis del grupo control una $R^2=0.5322$ con una pendiente positiva y una $*P=0.0108$ (Figura 11), lo cual evidencia una asociación positiva entre los dos parámetros evaluados, datos que concuerdan con previos reportes donde realizan este tipo de asociaciones en padecimientos tales como hipertensión y obesidad (Toth, 2005).

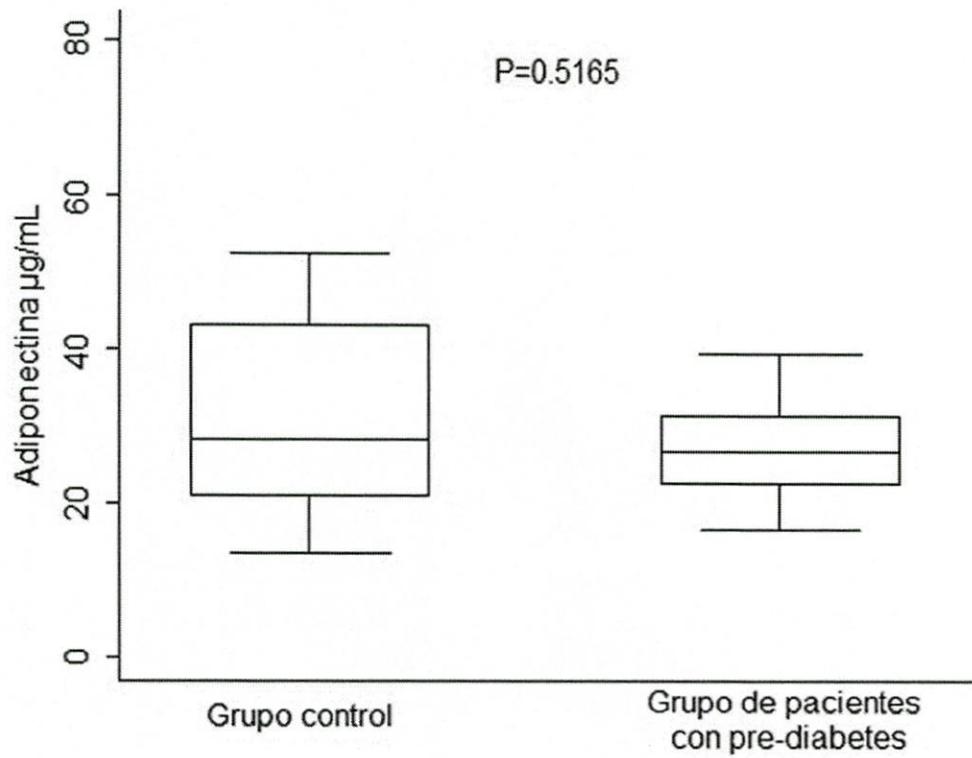


Figura 10. Análisis gráfico de comparación de medianas entre grupo control y grupo de pacientes con pre-diabetes de los niveles de adiponectina en plasma (µg/mL).

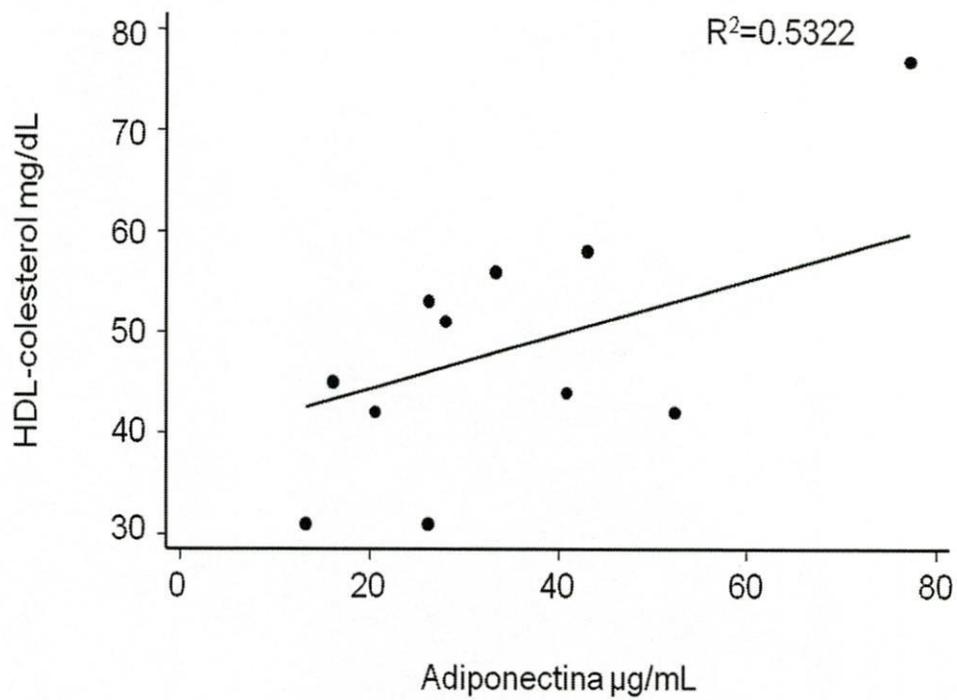


Figura 11. Análisis gráfico de correlación lineal entre adiponectina y HDL-colesterol del grupo control.
(n=11, $R^2=0.5322$, *P=0.0108).

Al llevar a cabo este mismo análisis de regresión lineal al grupo de pacientes con pre-diabetes, tal análisis arrojó un valor de $R^2=0.1921$ con una pendiente positiva (Figura 12), lo cual refleja una muy pobre asociación entre los niveles de adiponectina plasmática y HDL-colesterol, e interesantemente mucho menor que la evidenciada en el grupo control, tal hallazgo aquí expuesto puede deberse en parte a que la asociación positiva entre los niveles de adiponectina y HDL-colesterol dada en condiciones fisiológicas se ve afectada al presentarse un estado dismetabólico tal como es la DM2 (Kotani *et al.*, 2010; Bozorgmanesh *et al.*, 2011; Di Chiara *et al.*, 2012).

Estos resultados pueden indicar que en estado fisiológico, un aumento en los niveles de adiponectina plasmática va de la mano con un aumento de los valores de HDL-colesterol. En concordancia con estudios anteriores esto podría ser debido a que la unión de adiponectina con su receptor AdipoR1 y AdipoR2 en hepatocitos induce la activación del ligando PPAR α (ver figura 5 y 6) el cual promueve la β -oxidación de los ácidos grasos así como la transcripción de las apolipoproteínas Apo-AI y Apo-AII incrementándose la formación de HDL-colesterol y su subsecuente incremento en circulación (Ferre, 2004).

Evaluación de la Asociación entre los Niveles de Adiponectina y HOMA_{IR}

Se llevó a cabo un análisis de regresión lineal para evidenciar una posible correlación entre las variables: adiponectina y HOMA_{IR} de ambos grupos de estudio. Los resultados del análisis entre adiponectina y HOMA_{IR} en el grupo control mostraron un valor de $R^2=0.2907$ con una pendiente negativa y un valor de $P=0.0870$ (Figura 13), mientras que la regresión lineal para el grupo de pacientes con pre-diabetes arrojó un valor de $R^2=0.0361$ con una pendiente negativa y un valor de $P=0.4976$ (Figura 14), por lo tanto es posible apreciar que no se encontró una correlación entre los valores plasmáticos

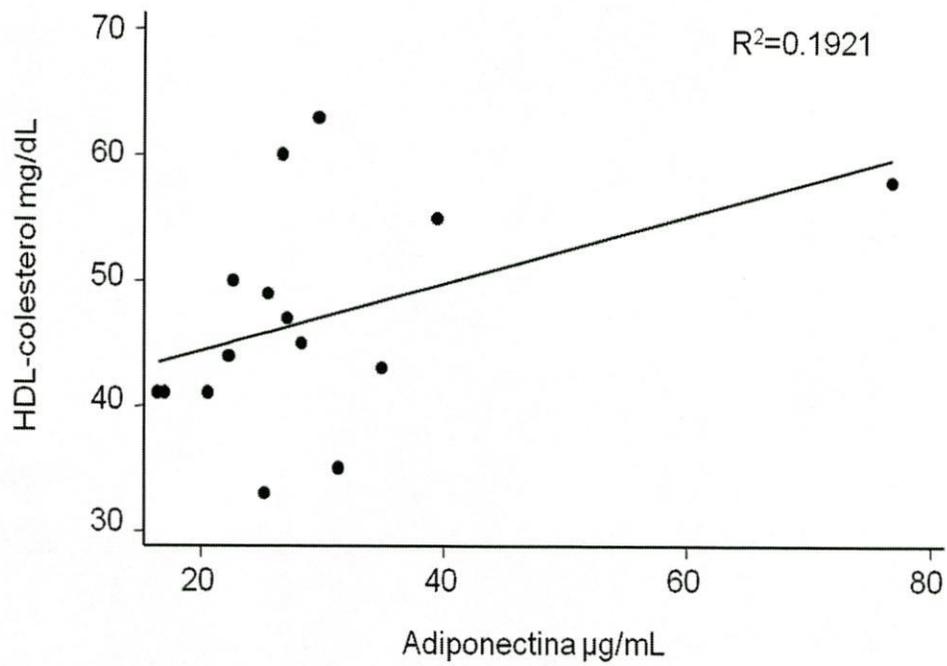


Figura 12. Análisis gráfico de correlación lineal entre adiponectina y HDL-colesterol del grupo de pacientes con pre-diabetes.

(n=15, $R^2=0.1921$, $P=0.1023$).

RIS T3750

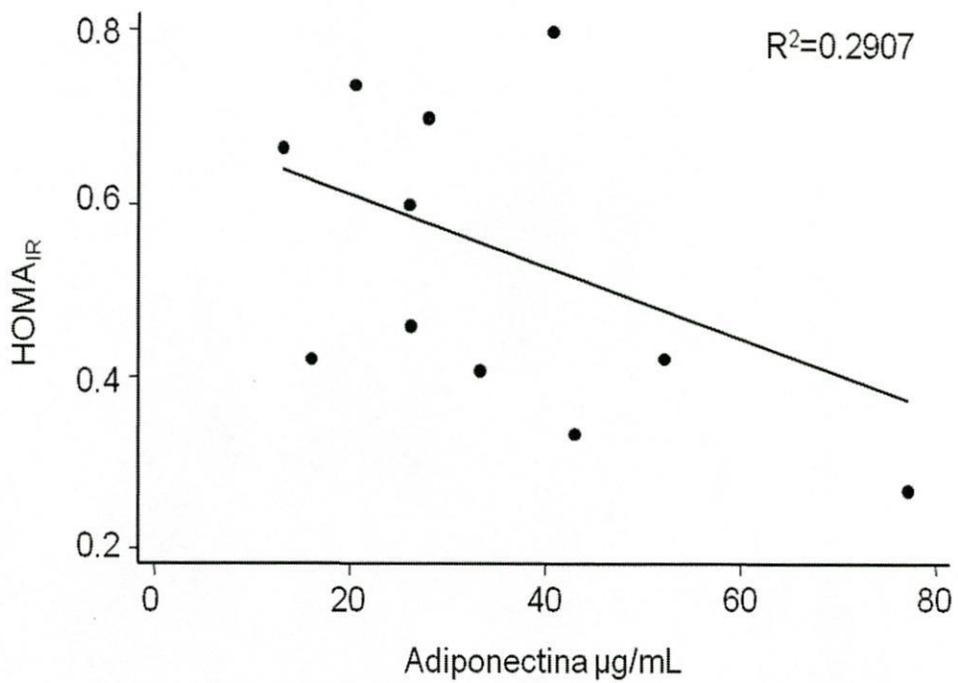


Figura 13. Análisis gráfico de correlación lineal entre adiponectina y HOMA_{IR} del grupo control.

(n=11, R²=0.2907, P=0.0870).

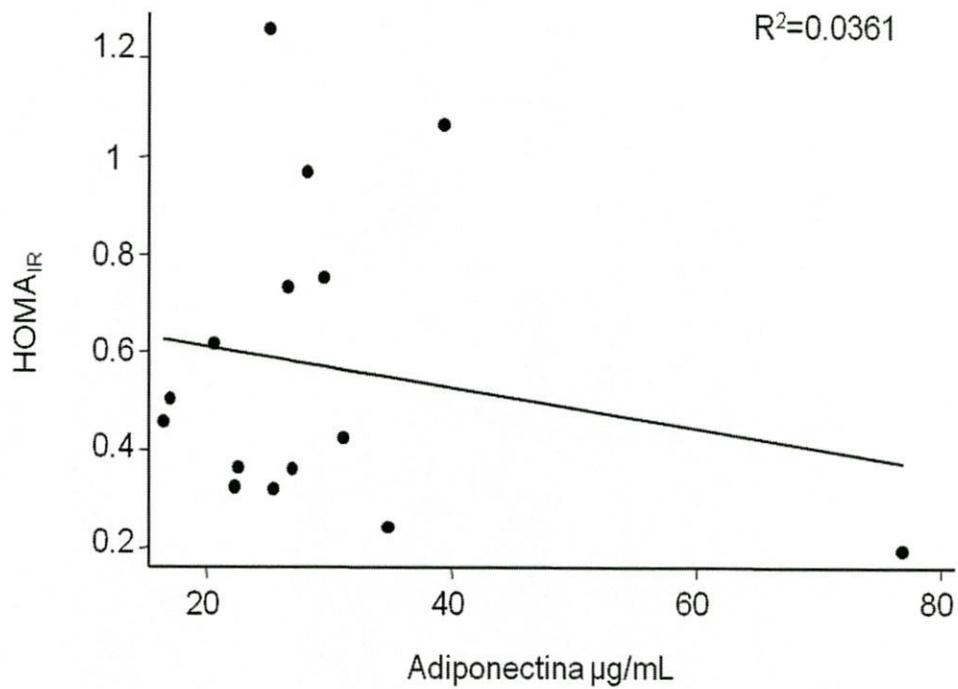


Figura 14. Análisis gráfico de correlación lineal entre adiponectina y HOMA_{1R} del grupo de pacientes con pre-diabetes.

(n=15, R²=0.0361, P=0.4976).

de adiponectina y el $HOMA_{IR}$ de ambos grupos de estudio, datos que contradicen la hipótesis de este trabajo, donde se proponía como factible una correlación inversa entre las variables adiponectina y $HOMA_{IR}$, dada la participación biológica de la proteína adiponectina como facilitador de la actividad de la hormona insulina (Maeda *et al.*, 1996; Hotta *et al.*, 2000; Berg *et al.*, 2001; Yamauchi *et al.*, 2001; Combs *et al.*, 2002; Kubota *et al.*, 2002; Chandran *et al.*, 2003; Gil-Campos *et al.*, 2004); además de también activar la fosforilación de la AMPK y con ello a promoción de la translocación de GLUT4 a la superficie celular para así beneficiar a la disminución de la glucosa en plasma (Yamauchi *et al.*, 2002) (ver Figura 5), por lo que es factible que al realizar este análisis en un grupo de pacientes diabéticos en vez de con pre-diabetes y controles con una “n” mayor se observe una correlación como la reportada por los autores mencionados anteriormente.

Evaluación de la Asociación entre los Niveles de HDL-Colesterol y $HOMA_{IR}$

Se llevó a cabo un análisis de regresión lineal entre los valores arrojados de la determinaciones de HDL-colesterol y $HOMA_{IR}$, observándose en el grupo control una $R^2=0.4231$ con una pendiente negativa y un valor de $P=0.0302$ (Figura15), mientras que en el grupo de pacientes con pre-diabetes se obtuvo un valor de $R^2=0.0027$ con una pendiente negativa y un valor de $P=0.8533$ (Figura 16).

En el caso del análisis de correlación entre HDL-colesterol y $HOMA_{IR}$ del grupo control, si bien la correlación inversa evidenciada en el presente análisis no es fuerte ($R^2=0.4231$), es necesario la realización de nuevos análisis empleando una “n” mayor, para que estos resultados puedan indicar la posible correlación negativa entre dichas variables, ya que previamente se ha descrito que la RI conduce a defectos en el metabolismo de los lípidos y una

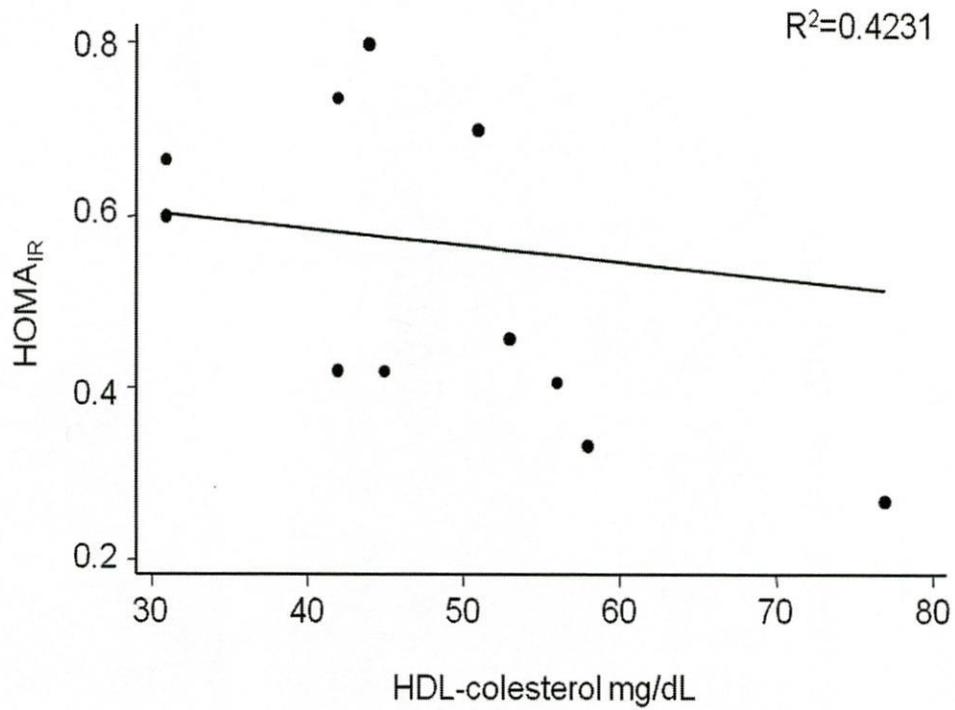


Figura 15. Análisis gráfico de correlación lineal entre HDL-colesterol y HOMA_{IR} del grupo control.

(n=11, R²=0.4231, *P=0.0302).

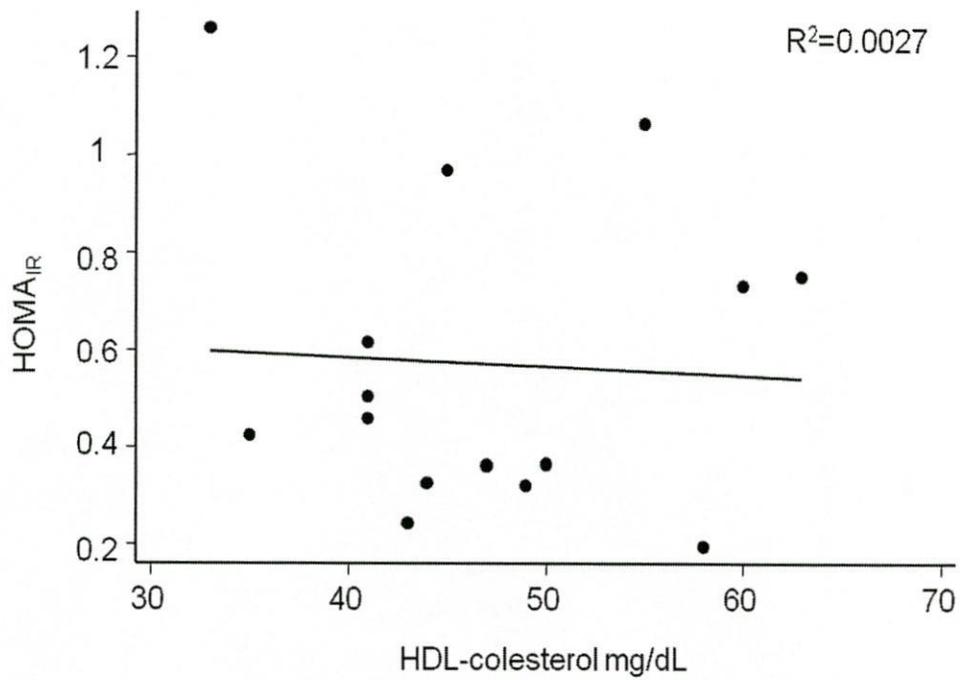


Figura 16. Análisis gráfico de correlación lineal entre HDL-colesterol y HOMA_{IR} del grupo de pacientes con pre-diabetes.

(n=15, R²=0.0027, P=0.8533).

consecuente disminución de los niveles de HDL-colesterol (Jisieike-Onuigbo *et al.*, 2011), éste último también está involucrado en el aumento de la sensibilidad a la insulina mediante la activación de PI3K vía AMPK a través de su receptor SR-B1, además de estar involucrado en la transposición de GLUT4 hacia la superficie celular para así favorecer la captación de glucosa y consecuentemente la disminución de la misma en circulación (Zhang *et al.*, 2011) (ver Figura 2).

CONCLUSIONES

1. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la comparación de medianas de los resultados obtenidos de ambos grupos de estudio de las determinaciones de HDL-colesterol, $HOMA_{IR}$ y adiponectina.
2. Las evaluaciones de asociación entre adiponectina y HDL-colesterol fueron positiva en el grupo control pero pobre en el grupo de pacientes con pre-diabetes.
3. La pobre correlación inversa mostrada entre HDL-colesterol y $HOMA_{IR}$ en el grupo control se pierde totalmente en el grupo de sujetos con pre-diabetes.
4. Se evidenció una pobre correlación negativa entre los valores plasmáticos de adiponectina y el índice de $HOMA_{IR}$ en el grupo control, la cual no es mostrada al analizar el grupo de pacientes con pre-diabetes.

RECOMENDACIONES

Es necesario llevar a cabo este estudio empleando un valor de "n" mayor e incluirse pacientes diagnosticados con DM2, los cuales posean un índice $HOMA_{IR}$ elevado que permita la posibilidad de evidenciar las diferencias de medianas y las correlaciones de estos dos analitos con mayor claridad entre un grupo y otro.

REFERENCIAS

- ADA. 2012. Standards of Medical Care in Diabetes-2012. *Diabetes Care* 35(1):11-61.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. 2007. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 24(5):451-463.
- Altinova AE, Toruner F, Bukan N, Yasar DG, Akturk M, Cakir N, Arslan M. 2007. Decreased plasma adiponectin is associated with insulin resistance and HDL cholesterol in overweight subjects. *Endocr J* 54(2):221-226.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. 1999. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257(1):79-83.
- Bazzano LA, Serdula M, Liu S. 2005. Prevention of type 2 diabetes by diet and lifestyle modification. *J Am Coll Nutr* 24(5):310-319.
- Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. 2001. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 7(8):947-953.
- Bermúdez V, Cano C, Medina M, Núñez M. 2001. Utilidad y ventajas del uso de Modelos Matemáticos en el estudio de la Insulinorresistencia y función de la Célula Beta Pancreática. *Homeostasis Model Assesstment (HOMA): Fundamento y bases para su implementación en la práctica clínica. Arch Ven Farm Terap.* 20(1):43-51.
- Bonora E. 2008. Protection of pancreatic beta-cells: is it feasible? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18(1):74-83.
- Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. 2000. Homeostasis model assessment closely

- mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23(1):57-63.
- Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. 2011. Predictive performance of the visceral adiposity index for a visceral adiposity-related risk: type 2 diabetes. *Lipids Health Dis* 10(1):88-97.
- Cai L, Kang YJ. 2001. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review. *Cardiovasc Toxicol* 1(3):181-193.
- Cassani E, Canello R, Cavanna F, Maestrini S, Di-Blasio AM, Liuzzi A, Pezzoli G, Barichella M. 2011. Serum Adiponectin Levels in Advanced-Stage Parkinson's Disease Patients. *Parkinsons Dis*. 62(4):64-70.
- Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, Tanen M, Berg AH, O'Rahilly S, Savage DB, Chatterjee K, Weiss S, Larson PJ, Gottesdiener KM, Gertz BJ, Charron MJ, Scherer PE, Moller DE. 2002. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocr J* 143(3):998-1007.
- Cusi K, Ocampo GL. 2011. Unmet needs in Hispanic/Latino patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 124(10):2-9.
- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. 2003. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 26(8):2442-2450.
- Chauhan G, Spurgeon CJ, Tabassum R, Bhaskar S, Kulkarni SR, Mahajan A, Chavali S, Kumar MV, Prakash S, Dwivedi OP, Ghosh S, Yajnik CS, Tandon N, Bharadwaj D, Chandak GR. 2010. Impact of common variants of PPARG, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the risk of type 2 diabetes in 5,164 Indians. *Diabetes* 59(8):2068-2074.

- De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. 2000. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 130(5):963-974.
- Deepa SS, Dong LQ. 2009. APPL1: role in adiponectin signaling and beyond. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296(1):22-36.
- Devlin TM. 2004. Metabolismo lipídico: Rutas metabólicas de lípidos especiales. Cap. 17 en *Bioquímica: Libro de texto con aplicaciones clínicas*. Reverté, p. 741-752. Barcelona, España.
- Di Chiara T, Argano C, Corrao S, Scaglione R, Licata G. 2012. Hypoadiponectinemia: A Link between Visceral Obesity and Metabolic Syndrome. *J Nutr Metab* 2012(1):175-245.
- Díaz FM, Baiza GL, Díaz HMI, Pascoe LD, Guzmán GA, Kumate RJ. 2004. Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica. *Gac Méd* 140(4):437-449.
- Díaz PJ, Fernández MT, Paredes SF. 1997. Metabolismo de Lípidos. Cap. 4 en *Aspectos básicos de bioquímica clínica*. Díaz de Santos, p. 63-78. Madrid, España.
- Domínguez CA. 2007. Adiponectina: El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Rev Endocrinol Nutr* 15(3):149-155.
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. 2008. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 120(1):1-34.
- Ferre P. 2004. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes* 53(1):43-50.
- Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. 2001. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(4):2005-2010.

- Galis ZS, Khatri JJ. 2002. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 90(3):251-262.
- Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. 2004. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 23(5):963-974.
- Goldstein B, Müller-Wieland D. 2003. Pathogenesis of Type 2 Diabetes. Cap. 2 en *Type 2 Diabetes Principles and Practice*. Informa Healthcare, p. 13-23. New York, USA.
- Guillausseau PJ MT, Virally M, Laloi-Michelin M, Médeau V, Kevorkian JP. 2008. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 34(2):43 - 48.
- Gunasekaran U, Gannon M. 2011. Type 2 diabetes and the aging pancreatic beta cell. *Aging (Albany NY)* 3(6):565-575.
- Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. 2000. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 101(9):975-980.
- Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS, Jr. 1991. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 325(3):147-152.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. 2000. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20(6):1595-1599.
- Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. 2001. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity

- during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 50(5):1126-1133.
- Hu FB. 2011. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* 34(6):1249-1257.
- Hur J, Sullivan KA, Schuyler AD, Hong Y, Pande M, States DJ, Jagadish HV, Feldman EL. 2010. Literature-based discovery of diabetes- and ROS-related targets. *BMC Med Genomics* 3(1):49-50.
- IDF. 2012a. Global Burden: Prevalence and Projections, 2010 and 2030. International Diabetes Federation. <http://www.idf.org/diabeatlas/5e/the-global-burden> Fecha de acceso: 20 de Abril de 2012.
- IDF. 2012b. Diabetes Atlas. The major diabetic complications. International Diabetes Federation. <http://da3.diabetesatlas.org/indexef09.html>. Fecha de acceso: 3 de Mayo de 2012.
- Imamura M, Maeda S. 2011. Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives [Review]. *Endocr J* 58(9):723-739.
- INEGI. 2010. Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes, Datos nacionales en México. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. <http://www.inegi.org.mx/inegi/.../estadisticas/2012/mujer0.doc>. Fecha de acceso: 11 de Abril de 2012.
- INSP. 2006. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 en México. Instituto Nacional de Salud Pública. <http://www.insp.mx/encuesta-nacional-salud-y-nutricion-2006.html>. Fecha de acceso: 13 de Abril de 2012.
- Iwashima Y. 2004. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hipertensión. *Hypertension* 43(1):1318 - 1323.
- Jisieike-Onuigbo NN, Unuigbo EI, Oguejiofor CO. 2011. Dyslipidemias in type 2 diabetes mellitus patients in Nnewi South-East Nigeria. *Ann Afr Med* 10(4):285-289.
- Jo EK, Wang Y, Kanegane H, Futatani T, Song CH, Park JK, Kim JS, Kim DS, Ahn KM, Lee SI, Park HJ, Hahn YS, Lee JH, Miyawaki T. 2003.

- Identification of mutations in the Bruton's tyrosine kinase gene, including a novel genomic rearrangements resulting in large deletion, in Korean X-linked agammaglobulinemia patients. *J Hum Genet* 48(1):322-326.
- Jungtrakoon P, Plengvidhya N, Tangjittipokin W, Chimnaronk S, Salaemae W, Chongjaroen N, Chanprasert K, Sujjitjoon J, Srisawat C, Yenchitsomanus PT. 2011. Novel adiponectin variants identified in type 2 diabetic patients reveal multimerization and secretion defects. *PLoS One* 6(10):267-292.
- Kadowaki T, Yamauchi T. 2005. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 26(3):439-451.
- Kashyap SR, Roman LJ, Mandarino L, DeFronzo R, Bajaj M. 2010. Hypoadiponectinemia is closely associated with impaired nitric oxide synthase activity in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 8(5):459-463.
- Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser ST, Jameson JL. 2005. *Endocrinología y Metabolismo*. Cap. 14 en *Harrison Principios de Medicina Interna*. McGraw Hill, p. 236716-2370, D.F., México.
- Kim JH, Kim DJ, Jang HC, Choi SH. 2011. Epidemiology of micro- and macrovascular complications of type 2 diabetes in Korea. *Diabetes Metab J* 35(6):571-577.
- Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM, Heine RJ. 2005. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 28(3):719-725.
- Kotani K, Yamada T, Taniguchi N. 2010. The association between adiponectin, HDL-cholesterol and alpha1-antitrypsin-LDL in female subjects without metabolic syndrome. *Lipids Health Dis* 9(1):147-148.
- Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura

- S, Kadowaki T, Noda T. 2002. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 277(29):25863-25866.
- Leena A, Crandall J. 2010. Type 2 Diabetes Prevention: A Review. *Clinical Diabetes* 28(2):53 - 59.
- Li Y, Li X, Shi L, Yang M, Yang Y, Tao W, Xiong Y, Zhang Y, Yao Y. 2011. Association of adiponectin SNP+45 and SNP+276 with type 2 diabetes in Han Chinese populations: a meta-analysis of 26 case-control studies. *PLoS One* 6(5):186-196.
- Lotfy M, Singh J, Kalasz H, Tekes K, Adeghate E. 2011. Medicinal Chemistry and Applications of Incretins and DPP-4 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Open Med Chem J* 5(2):82-92.
- Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. 2012. Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: a systematic review. *Int J Obes Lond* 36(1):1-11.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. 1996. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 221(2):286-289.
- Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. 2002. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 8(7):731-737.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28(7):412-419.
- Mercurio V, Carlomagno G, Fazio V, Fazio S. 2012. Insulin resistance: Is it time for primary prevention? *World J Cardiol* 4(1):1-7.

- Miyazaki Y, Mahankali A, Wajcberg E, Bajaj M, Mandarino LJ, DeFronzo RA. 2004. Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89(9):4312-4319.
- Moravski CJ, Skinner SL, Stubbs AJ, Sarlos S, Kelly DJ, Cooper ME, Gilbert RE, Wilkinson-Berka JL. 2003. The renin-angiotensin system influences ocular endothelial cell proliferation in diabetes: transgenic and interventional studies. *Am J Pathol* 162(1):151-160.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. 2003. *Harper's Illustrated Biochemistry*, 26 ed. McGraw Hill. New York.
- Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, Kumada M, Ohashi K, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Kobayashi H, Hiraoka H, Komai N, Kaibe M, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y. 2003. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 42(3):231-234.
- Park KS. 2011. The search for genetic risk factors of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 35(1):12-22.
- Pedrianes PM, Velasco PL. 2009. La adiponectina y el riesgo de enfermedad coronaria. *Rev Esp Obes* 7(3):128-134.
- Pérez BF. 2009. Epidemiología y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Clin* 5(20):565-571.
- Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER, 3rd, Saran R, Yee J, Hedgeman E, Pavkov M, Eberhardt MS, Williams DE, Powe NR. 2010. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 5(4):673-682.
- Qu HQ, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. 2011. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning. *PLoS One* 6(6):21041.

- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. 1995. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 270(45):26746-26749.
- Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB. 2005. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes* 54(2):534-539.
- Shibata R, Ouchi N, Murohara. 2009. Adiponectin and Cardiovascular Disease. *Circ J* 73(4):608-614.
- Siitonen N, Pulkkinen L, Lindstrom J, Kolehmainen M, Schwab U, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Uusitupa M. 2011. Association of ADIPOR2 gene variants with cardiovascular disease and type 2 diabetes risk in individuals with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Cardiovasc Diabetol* 10(1):83.
- Spellman CW. 2010. Pathophysiology of type 2 diabetes: targeting islet cell dysfunction. *J Am Osteopath Assoc* 110(3):2-7.
- Stitt A, Gardiner TA, Alderson NL, Canning P, Frizzell N, Duffy N, Boyle C, Januszewski AS, Chachich M, Baynes JW, Thorpe SR. 2002. The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits development of retinopathy in experimental diabetes. *Diabetes* 51(9):2826-2832.
- Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, Shimomura I, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. 2000. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(7):861-868.
- Tirosh A, Shai I, Bitzur R, Kochba I, Tekes-Manova D, Israeli E, Shochat T, Rudich A. 2008. Changes in triglyceride levels over time and risk of type 2 diabetes in young men. *Diabetes Care* 31(10):2032-2037.

- Toth PP. 2005. Adiponectin and high-density lipoprotein: a metabolic association through thick and thin. *Eur Heart J* 26(16):1579-1581.
- Trujillo-Santos AJ. 2003. Diabetic muscle infarction: an underdiagnosed complication of long-standing diabetes. *Diabetes Care* 26(1):211-215.
- Twigg SM, Kamp MC, Davis TM, Neylon EK, Flack JR. 2007. Prediabetes: a position statement from the Australian Diabetes Society and Australian Diabetes Educators Association. *Med J Aust* 186(9):461-465
- Unger RH. 1971. Glucagon physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* 285(8):443-449.
- Valcarcel B, Wurtz P, Seich al Basatena NK, Tukiainen T, Kangas AJ, Soininen P, Jarvelin MR, Ala-Korpela M, Ebbels TM, de Iorio M. 2011. A differential network approach to exploring differences between biological states: an application to prediabetes. *PLoS One* 6(9):24702.
- Ventura E, Davis J, Byrd-Williams C, Alexander K, McClain A, Lane CJ, Spruijt-Metz D, Weigensberg M, Goran M. 2009. Reduction in risk factors for type 2 diabetes mellitus in response to a low-sugar, high-fiber dietary intervention in overweight Latino adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163(4):320-327.
- Vijayaraghavan K. 2010. Treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis* 9(1):144.
- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. 2003. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 278(41):40352-40363.
- Wang H, Peng DQ. 2011. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids Health Dis* 10(1):176.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. 2001. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close

- association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86(5):1930-1935.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27(5):1047-1053.
- Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. 2007. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298(22):2654-2664.
- Xin X, Zhou L, Reyes CM, Liu F, Dong LQ. 2011. APPL1 mediates adiponectin-stimulated p38 MAPK activation by scaffolding the TAK1-MKK3-p38 MAPK pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 300(1):103-110.
- Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T. 2004. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 89(1):87-90.
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. 2003. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423(6941):762-769.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. 2002. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8(11):1288-1295.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y,

- Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. 2001. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 7(8):941-946.
- Zhang L, Qiao Q, Tuomilehto J, Janus ED, Lam TH, Ramachandran A, Mohan V, Stehouwer CD, Dong Y, Nakagami T, Onat A, Soderberg S. 2010. Distinct ethnic differences in lipid profiles across glucose categories. *J Clin Endocrinol Metab* 95(4):1793-1801.
- Zhang Q, Zhang Y, Feng H, Guo R, Jin L, Wan R, Wang L, Chen C, Li S. 2011. High density lipoprotein (HDL) promotes glucose uptake in adipocytes and glycogen synthesis in muscle cells. *PLoS One* 6(8):23556.
- Zietz B, Herfarth H, Paul G, Ehling A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Schaffler A. 2003. Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes. *FEBS Lett* 545(3):103-104.

ANEXO 1

Carta de Consentimiento Informado

Yo _____, manifiesto haber sido invitado (a) por la **Universidad de Sonora**, para participar en el proyecto "Evaluación de los niveles de adiponectina y HDL-colesterol en plasma y su asociación con el grado de resistencia a la insulina en pacientes con pre-diabetes"; cuyo objetivo es el de "Determinar las concentraciones de adiponectina y HDL-colesterol para establecer su asociación con el grado de resistencia a la insulina"

Me han informado que los resultados de este proyecto podrían ayudar a la identificación y tratamiento oportuno de las complicaciones vasculares que presentan los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y pre-diabetes. También me han informado que si acepto participar en el estudio donaré una muestra de sangre venosa tomada en ayuno de 8-12 h de 10 mL y que el procedimiento tiene riesgos mínimos.

Como puntos finales de este consentimiento, me han informado que los resultados serán manejados en forma confidencial y que puede decidir no participar en el estudio.

Firma de aceptación para participar en el proyecto: _____

Lugar y Fecha: _____