



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANIFESTACIONES ORALES EN NIÑOS
CON RESISTENCIA A LA INSULINA**

T E S I N A
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
C I R U J A N A D E N T I S T A
P R E S E N T A :

LUCIA ALEJANDRA RIVERA MÉNDEZ

DIRECTORA: MTRA. ROSINA PINEDA Y GÓMEZ AYALA
ASESOR: M.C. JORGE VICTOR YAMAMOTO CUEVAS

Vo. Bo.

MÉXICO, D.F.

MAYO 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres:

Les doy las gracias por haberme dado la vida y brindarme la oportunidad de estudiar, dándome todo su apoyo cuando lo necesite. A mi Padre que aunque no este aquí físicamente, este esfuerzo de poder acabar mi carrera fue pensando en él y en lo orgulloso que se pondría. A mi madre por todo el esfuerzo que realizo para apoyarme y que nunca me cansaré de agradecerle. Gracias por sacarme adelante: "Mamita Te Adoro".

A mis Hermanos:

Les agradezco por preocuparse por mí y brindarme su ayuda siempre, ustedes saben que los quiero muchísimo: Juana, Alberto, Alicia y Raúl.

Alfonso:

Gracias chaparro por el gran amor que me has demostrado durante todo este tiempo y té doy mil gracias por todo lo que me has ayudado, tu sabes cual importante has sido para que yo pudiera terminar mi carrera,

A la Universidad

Le agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México el haberme brindado la oportunidad de formarme como una profesionista.

A mis maestros:

Gracias por todo lo que me enseñaron y la paciencia que siempre tuvieron para enseñar.

A mis amigos:

Mil gracias por que siempre están ahí cuando los necesito. Especialmente a ti Susy por haberme demostrado que la Amistad si existe.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

A. GENERALIDADES

1. ANTECEDENTES	2
2. DEFINICIONES	5
3. FISIOPATOLOGÍA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA	8
3.1. Componentes que participan en el mecanismo de la Resistencia a la Insulina	11
3.2. Factores Dietéticos en la Génesis de Resistencia a la Insulina	17
3.3. Resistencia a la Insulina e Hiperglucemia posprandial	18
4. PREVALENCIA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA	22
5. FACTORES DE RIESGO	24
5.1. Síndrome Metabólico como factor de Riesgo	26
5.2. Síndrome Metabólico como factor de Riesgo para Diabetes	28
6. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA INSULINA	29
6.1. Método para indicar la acción de la insulina	29
6.2. Medición de la Resistencia a la Insulina	32
7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA.	34
7.1. Insulinorresistencia e Hipertensión Arterial	34
7.2. Insulinorresistencia y Alteración en la Tolerancia a la Glucosa	35
7.3. Deslipidemia	35

7.4. Síndrome Metabólico y Diabetes tipo 2.	36
7.5. Diagnostico por etapas de la Resistencia a la Insulina	38
8. OBESIDAD INFANTIL.	41
8.1. Acantosis Nigricans	46
8.1.1 Implicaciones en la resistencia a la insulina	48
8.2. Prevención de la obesidad Infantil	52
9. PLAN DE TRATAMIENTO	53
9.1. Dietético	54
9.2. Ejercicio Físico	56

B. MANIFESTACIONES ORALES EN NIÑOS CON RESISTENCIA A LA INSULINA.

1. CARIES.	57
2. ENFERMEDAD PERIODONTAL.	58
2.1. Gingivitis	60
2.2. Periodontitis	62
3. CANDIDIASIS.	64
4. GINGIVOESTOMATITIS HERPÉTICA.	67
5. INFLAMACIÓN DE PAPILAS GUSTATIVAS	68
6. XEROSTOMÍA.	69
7. TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO EN PACIENTES CON RESISTENCIA A LA INSULINA.	70
7.1 Educación para la salud.	71

C. CONCLUSION

ANEXO

- Tablas de Medición 73
- Reporte Clínico 77

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

En el presente texto se desarrollarán temas principales, en los cuales en una primera etapa nos dan temas con la descripción de los principios básicos del "Síndrome de Resistencia a la Insulina" o "Síndrome Metabólico" y su correlación con sus manifestaciones clínicas, así como algunos datos importantes sobre la obesidad infantil y sus aspectos clínicos. Al mismo tiempo se trata de encomendar la actitud que debe de asumir el odontólogo en la atención del paciente con estas manifestaciones como un posible candidato en potencia a desarrollar Diabetes Mellitus en un futuro.

En una segunda etapa se describen algunas alteraciones bucales que se pueden llegar a presentar en un paciente con este tipo de resistencia a la Insulina, algunos signos cariogénicos o periodontales, así como otras alteraciones en tejidos blandos. Concluyendo con recomendaciones que nos hacen algunos autores para diagnosticar y así poder atender a este tipo de pacientes, logrando realizar una atención primaria preventiva de Diabetes Mellitus.

A. GENERALIDADES

1. ANTECEDENTES

Existen antecedentes de que la raza humana ha ido evolucionando en su forma de vida así como cambiando sus condiciones de salud; Los cambios se produjeron fundamentalmente por el sedentarismo y un exceso de comida. Los factores socioculturales se desarrollaron y se implementaron con el tiempo. Se han descubierto la existencia de cavernas con evidencia de la época prehistórica, en donde se observa en dibujos rupestres la existencia de la obesidad¹.

De acuerdo a los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA-2003) realizada por la Secretaría de Salud en México señala que la población mexicana del censo del 2000, más de 6 millones podrían tener síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la OMS. Este síndrome fue reconocido hace más de 80 años en la literatura médica y ha recibido diversas denominaciones desde la primera descripción como el síndrome "X" al cual se han agregado nuevos componentes y se le ha cambiado el nombre muchas veces².

Alfred Fröhlich describió un tumor de la hipófisis sin acromegalia en un niño de 14 años de edad, con obesidad severa, cefalea y alteraciones visuales; En 1927 Smith, Marañón en 1922, Kylin (1923), Himsworth (1936), Vague (1956), Albrink (1964) y Avogaro (1966), fueron los precursores del estudio e investigación del síndrome metabólico o síndrome X³.

¹ González et al, *Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular y resistencia a la Insulina*. Intersistemas 2004, pag.1

² Ib.

³ Ib.

En 1967 Bagdade *et al.* Publicaron las diferencias en la respuesta de insulina en individuos normales y diabéticos con diferente peso⁴.

En la sociedad moderna, en donde hay comida excesiva, la resistencia a la insulina se desarrolla por una dieta muy alta en grasa saturada, sedentarismo y obesidad, que con el tiempo lo que provoca en estas personas es el "Síndrome Metabólico (SM), en donde tienen un riesgo mayor de desarrollar diabetes y enfermedades cardiovasculares, así como una mayor probabilidad de morir por eventos coronarios.

A partir de 1980 se comenzó a conocer mucho más sobre este Síndrome. Las primeras descripciones de la asociación existente entre diversas situaciones clínicas como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia (DLP) datan de los años 20 del pasado siglo. Al respecto Modan encontró la relación entre hipertensión, obesidad e intolerancia a la glucosa⁵.

Reaven en su conferencia de Banting, en 1988 habla del papel que la resistencia a la insulina constituía en el mecanismo fisiopatológico básico de la enfermedad humana y que tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome que denominó "X", propuso 5 consecuencias de esta, todas ellas relacionadas con un mayor riesgo de enfermedad coronaria.

⁴ Ib.

Componentes del síndrome X original propuesto por Reaven⁶:

Resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina
Intolerancia a la glucosa
Hiperinsulinemia
Aumento de triglicéridos en las VLDL
Disminución del colesterol de las HDL
Hipertensión arterial

Kaplan describe el "cuarteto de la muerte", constituido por⁷ :

- *Obesidad de la parte superior del cuerpo*
- *Intolerancia a la glucosa,*
- *Hipertrigliceridemia*
- *Hipertensión*

Ferranini y cols. Describen que la hiperinsulinemia es un hecho clave para el desarrollo del Síndrome Metabólico y sus alteraciones cardiovasculares⁸. Björntop populariza este síndrome y Bouchard describe las causas y manifestaciones genéticas del síndrome metabólico, incluyendo la relación entre diabetes, obesidad e hiperlipidemia; Zimmet publica la relación del gen ahorrador o economizador que influye en el desarrollo de la hiperinsulinemia, "durante las hambrunas ésta provoca una eficacia metabólica máxima que favorece la supervivencia".⁹

⁵ Modan et al, *Hyperinsulinemia a link between hypertension, obesity and glucosa intolerance*, pag. 809.

⁶ Reaven, et al, *Role of insulin resistance in human disease*, pag. 1096.

⁷ Kaplan NM, *Upper body obesity, glucose intolerance, Hypertriglyceridemia...* Pag. 1517

⁸ Ferrannini et al, *Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome*, pag. 416.

⁹ Zimmet et al, *The epidemiology and natural history ...* pag. 14.

Aschner refiere en su texto que en el 2001 se descubrió una nueva hormona llamada **Resistina** que produce la obesidad y diabetes, ésta se genera en el adiposito y funciona como RNA mensajero¹⁰. La malnutrición materna también influye en el desarrollo de diabetes mellitus y síndrome metabólico, así como otras alteraciones que llevan a provocar la intolerancia a la glucosa, la arterogénesis y el síndrome plurimetabólico. La malnutrición fetal provoca alteraciones metabólicas que conducen a la arterogénesis. En estos tiempos nos nacen "cada vez más" niños con bajo peso, y cómo muchos de ellos generan unos mecanismos de adaptación a la supervivencia dentro del útero y programan su sistema vital de tal modo que "lo pagan" durante el resto de su vida al sufrir síndrome metabólico o "X", hipertensión, colesterol o diabetes¹¹.

2. DEFINICIONES.

Muchos endocrinólogos lo utilizan al Síndrome Metabólico como sinónimo de *resistencia a la insulina*, algunos cardiólogos lo usan como un factor predictor de cardiopatía isquémica, mientras que los geriatras lo emplean para referirse a un proceso que refleja una respuesta adaptativa al proceso de envejecimiento.

A través de los años se han agregado nuevos componentes a la definición inicial del síndrome X, este a su vez recibe diversas denominaciones, como por ejemplo; Síndrome X plus, cuarteto mortífero, síndrome plurimetabólico, síndrome de insulinoresistencia, entre otros

¹⁰ Pablo Aschner, *Concepto y epidemiología del SM*, pag. 3

¹¹ Ib.

Recientemente en 1998, un grupo consultor de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso que se denominara Síndrome Metabólico (SM) y sugirió una definición de trabajo que sería la primera definición unificada del mismo.¹²

Algunos especialistas estadounidenses lo llaman también pre-diabetes, pero la OMS considera en esta categoría a los que ya han desarrollado la enfermedad, siempre que la causa sea la resistencia a la insulina, considerada como la incapacidad del organismo para utilizar de forma eficiente esta hormona, explicó Carlos Fernández (coordinador del capítulo de Hipertensión de la Sociedad Mexicana de Cardiología)¹³.

Pero basado en datos de la Encuesta Nacional de Salud, el Dr. Fernández estimó que hasta el 90% de los diabéticos Tipo 2 tienen el síndrome. También señala que el síndrome se compone de una serie de factores de riesgo cardiovascular, tales como: Hipertensión, Obesidad, elevados niveles de Triglicérido y Colesterol, siempre que estos sean originados por un problema de acción de la insulina en el cuerpo¹⁴.

En una nueva definición del **Síndrome Metabólico** es aquel conjunto de factores de riesgo que predisponen a quien lo sufre a desarrollar diabetes y problemas cardiovasculares en donde se podría utilizar para identificar de forma más precoz a las personas con mayor riesgo con el fin de instaurar medidas preventivas; Y la **Resistencia a la Insulina** es el grado de

¹² WHO consultation: *Definition, diagnosis and classification of diabetes...*, WHO/NCD/NCS/99, pag. 31

¹³ Entrevista Dr. Fernandez SMC, *Síndrome Metabólico* www.reforma/salud.com/www.fundacionazteca.org/notas/noticias27_07_03.shtml.

¹⁴ . Ib.

respuesta de la glucemia de un sujeto a la aplicación o secreción de la insulina.

El Dr. Aschner refiere que "Siendo un factor de riesgo tan importante para enfermedad cardiovascular y para Diabetes Mellitus tipo 2, se vienen haciendo esfuerzos para definir el síndrome metabólico de una forma clínica que evite la necesidad de demostrar directamente la resistencia a la insulina y que lo reconozcan antes de desarrollar una diabetes franca, para poder hacer una prevención primaria"¹⁵.

El Programa Nacional Educativo del Colesterol al principio definió a tal síndrome a partir de mayo del 2001, como un grupo de condiciones médicas que de acuerdo a la CDC (Centros para el control y prevención de Enfermedades, siglas en inglés), puede ser a causa de una mala dieta e insuficiente actividad física.¹⁶

No se trata de una única enfermedad sino de una asociación de problemas de salud que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo, causado por la combinación de factores genéticos y ambientales asociados al estilo de vida en los que **la resistencia a la insulina se considera el componente patogénico fundamental**.¹⁷

Podemos concluir que en donde se tiene comida excesiva, la resistencia a la insulina se desarrolla a causa de una dieta muy alta en grasa saturada, sedentarismo y obesidad; estos elementos con el tiempo provocan

¹⁵ Pablo Aschner, *Síndrome Metabólico y enfermedad... Cap. 1, ed. Intersistemas, México, 2004, pp 9*

¹⁶ Saint Mary's Health Network, *Syndrome metabolic*, www.health-news-and-information.com.

¹⁷ Las negritas son nuestras.

agotamiento de las células beta y en consecuencia aparece la intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión.

3. FISIOPATOLOGÍA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA.

Como se menciona en los capítulos anteriores lo propuesto por Reaven (1988) en donde refería a una serie de factores que se podían presentar en un mismo individuo, por la presencia de una resistencia a la insulina, que se constituiría como el mecanismo fisiopatológico básico en donde entran en juego cinco factores prescindibles para poder determinar una consecuencias de la resistencia a la insulina, en donde todas ellas producen un mayor riesgo a una enfermedad coronaria.

La obesidad y la disminución de la actividad física aumentan la resistencia a la insulina y por lo tanto empeoran el síndrome Metabólico. De hecho, el síndrome se puede encontrar en sujetos sanos con peso normal y tolerancia normal a la glucosa¹⁸

El Dr. Manuel Gonzalez-Ortiz expone que la resistencia a la insulina, la disminución en la sensibilidad a la insulina o la falla en la acción de la insulina ha emergido en los últimos años como conceptos familiares para los clínicos de muchas especialidades; "La insulina ejerce diversas acciones, principalmente sobre el metabolismo de carbohidratos, de grasas y de proteínas, participa en el desarrollo, diferenciación celular.... Sin embargo la

¹⁸ Reaven, et al, *Role of insulin resistance in human disease, Diabetes* 1988;37:1595-1607

resistencia a la insulina quizá no se presente sobre todas las acciones de la insulina y probablemente se limite a su acción sobre carbohidratos.¹⁹

“La insulina es la llave que abre la puerta del organismo al azúcar para que pueda entrar en las células y se convierta en energía”, explica Jorge Almada, cardiólogo del Hospital General, quien junto con el Dr. Carlos Fernández, coincide que “Cuando el azúcar no llega, el páncreas reacciona produciendo más insulina, pero esta sustancia eleva la presión arterial y produce trastornos de lípidos, provocando los síntomas mencionados.

En un examen de sangre, la persona puede presentar niveles de glucosa normales, pero tarde o temprano su resistencia aumentará y su páncreas se “agotará” por la sobreproducción de insulina, entonces cuando aparece la diabetes tipo 2, explicó el Dr. Fernández.²⁰ Como los órganos del cuerpo son resistentes a la insulina, llega un momento en que esto no puede metabolizar el azúcar, aunque haya niveles de la hormona; el síndrome está muy relacionando a la genética, y es favorecido por el estilo de vida y por la intolerancia a los carbohidratos simples, señaló Almada.

También el Dr. Manuel Gonzalez-Ortiz coincide con el Dr. Fernández en su texto donde comenta que “ La glucosa es un importante sustrato de energía para la mayoría de los organismos vivos”²¹, que un déficit de esta sustancia podría traer la muerte; y viceversa la elevación de la misma en concentraciones sanguíneas puede provocar mortalidad cardiovascular, por lo tanto nos recomienda que estas concentraciones deben ser mantenidas en

¹⁹ C. Manuel Gonzalez-Ortiz en Síndrome Metabólico y enfermedad... Cap. 1, ed. Intersistemas, México, 2004, pp.41

²⁰ Entrevista Dr. Fernández y Almada SMC, Síndrome Metabólico [www. reforma/salud.com/ www.fundacionazteca.org/notas/noticias27_07_03.shtml](http://www.reforma/salud.com/www.fundacionazteca.org/notas/noticias27_07_03.shtml).

²¹ Manuel Gonzalez-Ortiz, Síndrome Metabólico y enfermedad... Cap. 7, ed. Intersistemas, México, 2004, pp.45

un equilibrio dentro de sus límites: -"Durante el ayuno, la mayoría de la glucosa en sangre es aportada por el hígado y utilizada por el cerebro en forma independiente de la insulina... Después de una comida, el rápido incremento de la concentración de la glucosa en la sangre estimula la secreción de insulina, lo cual resulta en pocos minutos en un incremento en el transportador de glucosa para su metabolismo y almacenamiento en el músculo y adipocitos.

Actualmente el término resistencia a la insulina se aplica a un amplio rango de condiciones donde la tolerancia a la glucosa puede ser normal, anormal o francamente en rangos diabéticos, pero donde la respuesta a la insulina es subnormal. Las condiciones que cursan con resistencia a la insulina como fondo común y que se han agrupado en el denominado síndrome metabólico son: intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial, deslipidemia, hiperuricemia, síndrome de ovario poliquístico y enfermedad cardiovascular, entre otras²². Muchos pacientes con obesidad son más resistentes a la insulina que los sujetos no obesos, algunos obesos son relativamente sensibles a la insulina. La resistencia a la insulina puede preceder y predecir el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, con hipertensión arterial y dislipidemia y, así mismo, se puede presentar en dichas entidades en forma independiente de la obesidad. La estimación de la adiposidad pudiera auxiliar en predecir con mayor exactitud la resistencia a la insulina en estos casos.²³

La resistencia a la acción de la insulina es un factor importante en la patogenia de la diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI). Incluso en ausencia de ésta, la hiperinsulinemia contribuye al grupo de

²² La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia se han encontrado en hijos sanos de padres con diabetes tipo 2 o con hipertensión arterial lo que pudieran ser controladas por factores genéticos.

²³ Manuel González- Ortiz Op. Cit. pp42

factores de riesgo cardiovascular. En la población sana, donde la tolerancia a la glucosa es normal, existe una considerable variabilidad en la sensibilidad a la insulina²⁴.

Mientras en pacientes con obesidad son más resistentes a la insulina que en sujetos no obesos, algunos obesos son relativamente sensibles a la insulina.²⁵

La diabetes franca aparece cuando las células beta pancreáticas no segregan la cantidad suficiente como para superar la resistencia periférica a la hormona²⁶.

La insulina es una hormona maestra en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Alteraciones en su producción, liberación y efecto biológico a nivel de los receptores con los que interacciona, ocasionan un grupo de padecimientos heterogéneos conocidos con el nombre de diabetes mellitus, siendo esta una de las enfermedades crónicas más comunes que en México se estima que unos 5.5 millones de individuos son diabéticos²⁷.

3.1 Componentes que participan en el mecanismo de la resistencia a la insulina.

La glucosa es un importante sustrato de energía para la mayoría de los organismos vivos. Tejidos, como el cerebro, requieren de glucosa en forma constante y una baja concentración de ésta en sangre puede traer como consecuencia la muerte. Por otra parte, la elevación prolongada de las

²⁴ Ib.

²⁵ Ib.

²⁶ Ib.

²⁷ Enrique Querejeta en González op cit.pp.23

concentraciones sanguíneas de glucosa pueden dar como resultado morbilidad y mortalidad cardiovascular. Las concentraciones de glucosa deben de ser mantenidas en el organismo dentro de límites estrechos. Durante el ayuno, la mayoría de la glucosa en sangre es aportada por el hígado y utilizada por el cerebro en forma independiente de la insulina.

Después de una comida, el rápido incremento de la concentración de glucosa en la sangre estimula la secreción de insulina, lo cual resulta en pocos minutos en un incremento en el transportador de glucosa para su metabolismo y almacenamiento en el músculo y adipocitos, refiere el Dr. Querejeta²⁸.

La insulina inhibe la secreción de glucógeno y disminuye la concentración sérica de ácidos grasos libres, que contribuyen a una disminución brusca de la producción hepática de glucosa²⁹.

Algunos componentes esenciales para que se presente la resistencia a la insulina son³⁰:

A) ISLOTE DE LANGERHANS

El islote de Langerhans es la estructura pancreática funcional encargada de la producción y liberación de hormonas tales como la insulina y el glucagón, que participan en la regulación de la glucemia. La insulina es la única hormona del organismo capaz de disminuir la glucemia, en tanto que el glucagón y otros productos pueden incrementarla.

²⁸ Ib

²⁹ Ib

B) CÉLULA BETA

La célula beta pancreática es la responsable de la producción de insulina, hormona encargada de mediar el transporte e incorporación de la glucosa a los tejidos blancos para su posterior utilización

C) METABOLISMO DE LA GLUCOSA

La glucosa de la dieta se absorbe en el intestino delgado y pasa a la sangre. Las concentraciones elevadas estimulan la liberación de insulina, la cual actúa sobre todas las células del cuerpo para favorecer la absorción, utilización y almacenamiento de la glucosa. La insulina facilita la entrada de glucosa al músculo, al tejido adiposo y a otros muchos tejidos en el cuerpo.

D) ACCION DE LA INSULINA

El aumento de glucosa en la sangre induce a las células beta de los islotes de Langerhans a segregar insulina en el torrente sanguíneo, que llegará a todas las células del cuerpo. La acción de la insulina aumenta la permeabilidad de las células posibilitando la asimilación de glucosa en el interior de las mismas. En las células se convierte en energía o es almacenada como tejido adiposo o glucógeno

E) HIPERINSULINEMIA E HIPERGLUCEMIA

En la diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI) los islotes están conservados, pero sus células beta pancreáticas no segregan la cantidad suficiente como para compensar la resistencia a la insulina. Las causas de este tipo de diabetes no están bien establecidas, aunque se han detectados

niveles elevados de insulina (hiperinsulinemia). Las alteraciones pueden localizarse en la estructura de la propia insulina o por la presencia de anticuerpos anti-insulina, (nivel de prerreceptor), a nivel del mismo receptor para la insulina por disminución del número o la afinidad, o por la transducción anómala de la señal provocada por la unión insulina-receptor (postreceptor). Se piensa que este último es el más importante en la patogenia de la diabetes tipo II. La secuela principal de la resistencia a la insulina es la disminución de la captación de la glucosa por el músculo, lo que podría explicar los niveles anormalmente elevados de glucemia postprandial. Esta menor captación puede deberse a la presencia de transportadores anormales para la glucosa, a la disminución de la fosforilación de la glucosa, a la falta de formación de glucógeno, a la excesiva glucogenolisis o gluconeogénesis o a la combinación de todas ellas.

F) INSULINA, GLUCOSA Y CEULAS BETA

Cuando el transportador está abierto la molécula de glucosa se une a él, y al cerrarse el transportador la glucosa se desprende y penetra en la célula. Transportador de glucosa GLUT-4. El sistema efector que aumenta la entrada de glucosa a la célula en respuesta a la insulina incluye al transportador de glucosa GLUT-4, regulado por la insulina y expresado solamente en los tejidos sensibles a la misma.

G) PROCESO NORMAL

Cuando una molécula de insulina se une a su receptor, situado en la superficie celular, se activa una molécula proteica en el interior de la célula, provocando la señal para movilizar los transportadores celulares para la glucosa, entre los que se encuentra el GLUT-4. Los transportadores se unen a la membrana plasmática. Algunos de ellos se encuentran en vesículas

intracelulares o en endosomas. La señal hace que las vesículas se dirijan hacia la membrana plasmática y se unan a ella, exponiendo al exterior los transportadores de glucosa que contienen, con lo que comienza la difusión facilitada de la glucosa al interior de la célula. Con todo ello, disminuyen los niveles de glucosa en la sangre y se segrega menos insulina, lo que genera que la membrana conteniendo transportador vuelva a formar vesículas, y el proceso puede volver a repetirse

Como anteriormente se mencionó la Organización Mundial de la Salud (OMS)³¹ Sugirió una definición de trabajo que se resumieran los principales factores desencadenantes de este trastorno metabólico; Llama la atención que la obesidad, que era considerada incisionalmente como un problema que exagera el síndrome, aquí se expone como un factor elemental para su identificación clínica³².

Definición de Trabajo del Síndrome metabólico sugerida por la OMS³³:
Regulación alterada de la glucosa o diabetes y o resistencia a la insulina (definida como una captación de glucosa por debajo del cuartil inferior para la población en estudio, bajo condiciones de hiperinsulinemia y euglucemia).

Además, 2 o más de los siguientes componentes:

- Tensión arterial elevada ($\leq 140/90$ mmHg).
- Triglicéridos plasmáticos elevados ($\geq 1,7$ mmol/L; 150 mg d/L) y/o colesterol.
- HDL bajo $< 0,9$ mmol/L (35 mg d/L) en hombres; $< 1,0$ mmol /L ,(39 mg d/L) en mujeres.

³¹ WHO consultation Op. Cit. pp.31

³² Aschner Pablo, Concepto y epidemiología del síndrome metabólico, Curso latinoamericano sobre Diabetes y Síndrome Metabólico para Clínicos, Aventis, 2003;(1)6-12.

³³ Who consultation Op. Cit. pp.31

- Obesidad para niños se toma en cuenta el Índice de Masa Corporal $IMC = \text{Peso Kg} / (\text{Estatura})^2$, se toma si es mayor de 90 se miden en Porcentiles³⁴.
- Medida de la Circunferencia de la Cabeza en relación con el peso³⁵.
- Microalbuminuria (excreción ≤ 20 mg/min o relación albúmina: creatinina en orina ≤ 30 mg/g).

Otros componentes también se han relacionado con la resistencia a la insulina, aunque por el momento no se consideran esenciales para el diagnóstico, como son: hiperuricemia, disfunción endotelial, aumento del fibrinógeno y PAI -1, proporción aumentada de LDL, pequeñas y densas, hiperleptinemia, enfermedad de ovarios poliquísticos, etc^{36, 37}

En un estudio prospectivo de Kuopio, el factor de resistencia a la insulina (compuesto por IMC, relación cintura-cadera, triglicéridos, glucemia en ayunas e hiperinsulinemia) predijo eventos coronarios en hombres adultos mayores (65 a 74 años) al cabo de 7 años con un riesgo³⁸.

La resistencia a la insulina, no es más que una disminución del efecto de la insulina para estimular la captación del efecto de glucosa por las células blanco (hepatocitos, adipositos, células B de los islotes y células musculares estriadas). La consecuencia inmediata de la insulino-resistencia

³⁴ Ver tablas en Anexo

³⁵ Ver tablas en anexo.

³⁶ Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. Proc Nutr Soc 2001; 60:375-80.

³⁷ Adami GF, Ravera G. Metabolic syndrome in severely obese patients. Obes Surg 2001; 11 : 543-5.

³⁸ Lempiainen P, et al, Insulin resistance syndrome predicts coronary ... Circulation 1999;100:123-28.

es el incremento compensador de la secreción de insulina, produciéndose el hiperinsulinismo³⁹.

La dislipidemia de los estados de resistencia a la insulina con hipersulinemia, se caracteriza por: aumento de triglicérido con disminución de la concentración de HDL-C. También incluye la aparición de partícula de LDL, pequeñas y densas, altamente aterogénicas, con aumento de la lipemia postprandial, factores que incrementan el riesgo de cardiopatía coronaria.

Así mismo se ha mencionado la asociación de concentraciones altas de ácido úrico con resistencia a la insulina⁴⁰.

3.2 Factores dietéticos en la génesis de resistencia a la insulina

A pesar de las evidencias sobre los beneficios de modificaciones en cuanto a cantidad y calidad en la dieta en el control del síndrome metabólico, el papel que juegan ciertos factores nutricionales en variar la resistencia a la insulina y desencadenar la intolerancia a la glucosa es aún incierto. La excesiva ingestión de grasas (especialmente animal), proteínas, carbohidratos simples o baja ingesta de carbohidratos complejos. Los niveles de insulina se muestran inversamente asociados a la ingestión de fibras y ácidos grasos poli saturados⁴¹.

El Dra. Sandra Ferreira y Gross advierte que no existe evidencia suficiente para afirmar que factores dietéticos afecten el desarrollo de la diabetes tipo 2. Haciendo comparaciones entre las dietas de Orientales-Americanos con y sin diabetes se verificó que los primeros ingieren mayor tenor de proteínas y grasa animal, sin diferir en la ingestión total de

³⁹ Gonzalez-Ortiz, op. Cit pp.45

⁴⁰ Ib.

calorías⁴². Resultados semejantes se obtuvieron en el estudio de la diabetes en San Luis Valley, donde se detectó una asociación entre la alta ingestión de grasa y la baja de carbohidratos con una reducción de la tolerancia a la glucosa en individuos con diabetes⁴³.

3.3 Resistencia a la Insulina e hiperglucemia posprandial.

La resistencia a la insulina se define como la disminución de la respuesta biológica de los tejidos blanco, principalmente músculo, hígado y tejido adiposo, a los efectos biológicos de la hormona⁴⁴. En individuos predispuestos genéticamente este defecto está presente desde edad temprana, cuando todavía no es posible identificar datos de enfermedad cardiovascular ni diabetes mellitus⁴⁵.

El organismo trata de compensar la resistencia de insulina mediante la secreción de grandes cantidades de insulina; siendo este fenómeno útil para mantenerse sin una hiperglucemia, induce hiperinsulinemia crónica. Su manifestación es el síndrome metabólico cuyo nexa común es la resistencia a la insulina, la cual es importante en la patogenia de la arteriosclerosis y la enfermedad cardiovascular.⁴⁶

En algunos individuos el páncreas no aguanta el intenso trabajo de hipersecreción de insulina y, por tanto se agota; lo que provoca que

⁴¹ Feskens EJM, Loeber JG, Kromhout D, Diet and physical activity on determinannt ...: The Zutphen Elderly Study 140:350—360,1994

⁴² Tsunehara CH, Leonetti DL, Fujimoto, Diet of second-generation Japanese-American men with and without...Am j Clin Nutr 52:731-738

⁴³ Marshell JA, Hamman RF, Baxter J. High-fat, low carbohydrate diet and the etiology of non-insulin... Am j Epidemiol 134:590-603,1991.

⁴⁴ Ma. Guadalupe en González op. Cit.

⁴⁵ Ib.

⁴⁶ Cusi K.Rol de la resistencia a la insulina en la patogenia de la diabetes tipo 2... Diabetes Care 1999;Suplemento de la edición en español:S8-14

finalmente los individuos genéticamente susceptibles desarrollarán *hiperglucemia posprandial*, que en personas no diabéticas, es una de las fallas de la homeostasia de la glucosa que se presenta de manera más temprana; con frecuencia muchos años después se manifiesta la diabetes mellitus tipo 2; sin embargo es también la hiperglucemia un factor principal para el desarrollo de lesiones microangiopáticas (retinopatía, nefropatía, neuropatía)⁴⁷.

En pacientes con Diabetes Mellitus tipo1, en los diabéticos tipo 2 es frecuente diagnosticar enfermedad vascular al mismo tiempo que la hiperglucemia es reconocida clínicamente, por lo que patogénesis de la enfermedad metabólica y vascular en la diabetes mellitus tipo 2 se inicia mucho tiempo antes que se realice el diagnóstico⁴⁸.

El estado absorptivo o posprandial es el período fisiológico que abarca de manera general las 6 horas que siguen al inicio del consumo de un alimento, si se trata de una comida rica en glucosa tardará aproximadamente una hora y media hasta 3 horas mientras que para la comida rica en grasas es cercana a la seis u ocho horas. En condiciones normales la cantidad de insulina secretada es directamente proporcional a la magnitud de la carga de glucosa administrada con disminución de las concentraciones de glucagón y hormona del crecimiento. La glucosa de los alimentos inicia su aparición en la circulación general en 10 min. después de la ingesta. La producción hepática de glucosa disminuye como consecuencia del aumento de la concentración de insulina, la disminución de glucagón y el aumento de la glucosa plasmática. En este estado el hígado tiene un papel doble: produce y extrae glucosa⁴⁹.

⁴⁷ Haller H. Posprandial glucose and vascular disease. *Diabetic Medicine* 1997;14:S50-6.

⁴⁸ Ib.

⁴⁹ Dinneen F. The posprandial state: Mechanism of glucose intolerance, *Diabetic Medicine* 1997;14:s19-24.

La hiperglucemia puede deberse tanto a un incremento en la aparición de glucosa plasmática como a una disminución en la desaparición de la misma. Existe una elevación de la glucosa posprandial en estados de intolerancia a la glucosa (ITG) y en Diabetes Mellitus tipo 2; ésta se debe principalmente a la liberación excesiva de glucosa por el hígado⁵⁰.

El mantenimiento de los niveles normales de glucosa después de la ingesta requiere de una adecuada secreción de insulina y de respuesta de tejidos (hepático y extrahepáticos) a la insulina secretada. Los estados de intolerancia a la glucosa se caracterizan por defectos en ambas en la secreción de insulina, principalmente en la primera fase o rápida y en la acción de la insulina.⁵¹

Cuando la primera fase de secreción de insulina falla, los niveles plasmáticos de glucosa se elevan agudamente después de la comida; inicialmente esto precipita un incremento en la estimulación de la segunda fase de secreción de insulina, en estadios tempranos de intolerancia a la glucosa, que puede llevar a hipoglucemia posprandial, resultado de la elevación de insulina plasmática remanente después de que los nutrientes han desaparecido⁵². Posteriormente la ingesta de carbohidratos, se incrementan los niveles séricos de glucosa e insulina pero las concentraciones de glucagón disminuyen y esta respuesta se encuentra alterada en los individuos con intolerancia a la glucosa y en Diabetes Mellitus. Además contribuye a la hiperglucemia por efecto en la liberación hepática de glucosa y el ciclo hepático de la glucosa.⁵³

⁵⁰ Ib.

⁵¹ Ma. G. Liceaga en González pp. 62, op. cit

⁵² Consensus statement. Posprandial blood glucose. American Diabetes Association. Diabetes Care 2001 24:775-8

⁵³ Butler C, et al, Contribution to posprandial hyperglucemia and effect on initial... Diabetes 1991;40:73-81

La glucosa es un importante regulador de su propio metabolismo, el término efectividad de la glucosa describe la habilidad de la glucosa para cambiar su propia liberación y regresar; sin embargo, es difícil separar la contribución individual de la glucosa⁵⁴.

El ciclo glucosa-ácidos grasos describe el mecanismo por el cual se incrementa el metabolismo graso que lleva a la inhibición de la oxidación de la glucosa y de la utilización de glucosa en tejidos sensibles a insulina. La elevada concentración de ácidos grasos libre en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 representa el mecanismo del porqué existe una elevación de lipólisis y oxidación grasa que lleva a su vez a resistencia a la insulina. Shulman demostró que la inhibición de la oxidación de los ácidos grasos disminuye la resistencia a la insulina y la hiperglucemia, vistas en Diabetes Mellitus tipo 2⁵⁵. El metabolismo de los lípidos está significativamente afectado en individuos con Resistencia a la Insulina y Diabetes Mellitus tipo 2; los obesos no diabéticos se caracterizan por resistencia a la insulina y numerosas anormalidades del metabolismo de los lípidos.

En la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, se observa una mayor oxidación de los lípidos en tejido adiposo, que se resiste a la supresión por insulina, lo que determina una degradación excesiva de triglicéridos y niveles más altos de ácidos grasos libres. Se considera que los ácidos grasos libres compiten con la glucosa para ser utilizados como fuente de energía y alteran el metabolismo de la glucosa⁵⁶.

⁵⁴ Dinneen F. Op.cit.

⁵⁵ Shulman et al., Mechanism of free fatty acid induced insulin resistance in humans. J Clin Invest 1996;97:2859-65.

⁵⁶ Cusi K. Op. Cit.

Los niveles crónicamente altos de triglicéridos y ácidos grasos libres alteran la secreción de insulina *in vitro*, lo que plantea el concepto de lipotoxicidad o acumulación grasa como causa de deterioro progresivo de las células beta⁵⁷. La acumulación de lípidos en el músculo esquelético también se asocia con resistencia a la insulina. Los efectos combinados sobre el hígado, el músculo y el páncreas pueden explicar por qué los altos niveles plasmáticos de ácidos grasos libres han sido implicados como un factor de riesgo independiente para la progresión a diabetes mellitus tipo 2⁵⁸.

4. PREVALENCIA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA.

La prevalencia puede variar de acuerdo a los criterios clínicos utilizados para definir al síndrome metabólico o resistencia a la insulina; la falta de una sola definición, clara, completa, concisa y consistente, hace difícil que se conozca más el comportamiento epidemiológico de los sujetos con resistencia a la insulina, en cuanto a su prevalencia, seguimiento, evolución clínica y eventos de desenlace final, como los cardiovasculares. En general, cuando se emplean criterios parecidos a los de la OMS, se observa una prevalencia de la resistencia a la insulina que va desde 1.6% a 15% dependiendo de la población estudiada y del rango de edad. En algunos estudios la prevalencia fue mayor en hombres⁵⁹, mientras en otros fue mayor en mujeres^{60, 61} o no hubo diferencia⁶². La prevalencia aumenta significativamente con la edad, de

⁵⁷ Ungir H. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995;44:863-9.

⁵⁸ Cusi K. Op. Cit.

⁵⁹ Schmidt M, et al. A metabolic syndrome in whites and African-americans, *Diab Care* 1996;19:414-18

⁶⁰ Ford ES, et al. Prevalence of the metabolic syndrome ... *JAMA* 2002;287:356-59

⁶¹ Aschner P: Personal communication. Submitted for publication

⁶² Zamora-Gonzalez, Yamamoto-Kimura, et al: Clustering of metabolic disorders and Hyperinsulinemia in Mexico City. *Int J Obe Relat Metab Disord* 1996; 20:311-8

un 6.7% (20 a 29 años) hasta un 43% (>60 años)⁶³ y por ello es importante ajustar por edad para poder comparar resultados.

La prevalencia de complicaciones metabólicas en niños obesos, condicionadas fundamentalmente con un grado de obesidad, algunas de las cuales ya están presentes en grados leves de ésta. La mayor prevalencia de obesidad en familias de los niños obesos reafirma que éstas tienen un rol fundamental en la génesis y mantención de la obesidad infantil que posiblemente a través de un efecto combinado de predisposición genética y especialmente de transmisión de hábitos se da. Se encontró una prevalencia de 11,5% de intolerancia a la glucosa en los obesos severos, cifra que ésta entre 6 y 28% descritas en poblaciones internacionales, no se encontraron niños portadores de diabetes mellitus tipo 2 probablemente por la baja prevalencia de esta alteración en la población infantil.

El 21% de los obesos severos presentó Hipertensión Arterial sistólica y 13% diastólica, prevalencia conjunta mayor a 25% citado por Dietz, probablemente a que la magnitud de la obesidad es mayor. Los niños obesos severos presentaron mayor insulinemia que los eutróficos este resultado coincide con Freedman y col quienes encontraron que sobre un percentil 85 de IMC aumentaba proporcionalmente la insulinemia. Llama la atención la alta prevalencia de hiperinsulinismo y resistencia a la Insulina encontradas en los obesos severos, mayor a la descrita recientemente por Burrows y col. De 27.7% en prepúberes y 42.2% en púberes, probablemente porque dicho estudio incluye a niños con una obesidad leve.

Los factores de riesgo prenatales descritos para diabetes mellitus tipo 2, el antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2 no se asoció a la Resistencia a la Insulina ni su correlación con el peso al nacer.

⁶³ Ford ES, et al:Op. Cit.

Cuando se estudia una población de alto riesgo como la de familiares de personas con diabetes, la prevalencia aumenta considerablemente hasta casi un 50% (en personas con diabetes la prevalencia llega a más del 80%) y al 40% en personas con intolerancia a la glucosa⁶⁴.

5. FACTORES DE RIESGO.

La insulinoresistencia se define como la incapacidad de una cantidad conocida de insulina endógena para incrementar la entrada y utilización de glucosa por los tejidos endógena para incrementar la entrada y utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, especialmente hígado, músculo esquelético y tejido adiposos⁶⁵.

La resistencia a la insulina puede causar diabetes y un alto riesgo de enfermedades de la arteria coronaria. El Centro Nacional de Información de la Salud de la Mujer (NMHC siglas en inglés) dice que al tener por lo menos tres de los siguientes factores de riesgo, pueden hacerlo un candidato al síndrome metabólico: como obesidad, presión arterial alta y niveles de triglicéridos elevados.

La hiperinsulinemia puede ser un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular. Muchos la perciben como un marcador para la resistencia a la insulina

La Asociación Americana del Corazón (AHA siglas en inglés) nos indica que los científicos creen que el síndrome metabólico pudiera ser genérico.

³¹ Isomaa B, Almgren P, et al: Cardiovascular morbidity and mortality ... *Diab care* 2001;24:683-89.

Desde que el síndrome metabólico ha sido entrelazado con la resistencia a la insulina, la AHA cree que los siguientes grupos de personas que tienen relación con problemas con la insulina pudieran estar en riesgo de desarrollar el síndrome metabólico:⁶⁶

- Diabéticos. Las personas con diabetes mellitus que tienen un defecto en la acción de la insulina y no pueden mantener un nivel adecuado de glucosa en la sangre.
- No diabéticos que son resistentes a la insulina pero la suplen al secretar altas cantidades de insulina. La condición es conocida como hiperinsulinismo. Las personas en este grupo comúnmente sufre de alta presión.
- Sobrevivientes de ataques de corazón que padecen de hiperinsulinismo pero que tienen los niveles de glucosa anormal.

De los factores de riesgo postnatales asociados a Resistencia a la Insulina, el estado nutricional fue el más significativo, ya que en análisis el IMC explicó la variación de insulinemia y resistencia a la Insulina entre un 20-24%.

⁶⁵ Anderson RJ, op. cit.

⁶⁶ [Http:// www.nccn.org/news-and-information.com/3saintmarysren8/hbv_espanol/p43s.shtml](http://www.nccn.org/news-and-information.com/3saintmarysren8/hbv_espanol/p43s.shtml)

5.1 Síndrome Metabólico como un factor de riesgo.

Siendo un factor de riesgo tan importante para enfermedad cardiovascular y para Diabetes mellitus tipo 2, se vienen haciendo esfuerzos para definir el Síndrome Metabólico de una forma clínica que evite la necesidad de demostrar directamente la resistencia a la insulina y que lo reconozca antes de desarrollar una diabetes franca, para poder hacer prevención primaria.

Recientemente el panel de adulto del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) presentó una tercera versión de las guías para el diagnóstico y manejo de las deslipidemias, a propósito del III Panel de Tratamiento del Adulto (ATPIII) donde, por primera vez, se considera el Síndrome Metabólico como una entidad separada⁶⁷. Allí lo definieron con base en los factores de riesgo; El Síndrome Metabólico es considerado como un objetivo secundario de la terapia después de reducir el colesterol LDL, ya que de acuerdo con la evidencia, los individuos de estos dos últimos grupos tienen el riesgo de desarrollar a futuro intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares y por lo tanto no pueden quedar excluidos de este diagnóstico, además de mencionar que aún estamos conociendo muchas manifestaciones clínicas y bioquímicas que pudieran ser comprendidas dentro del síndrome metabólico y por lo tanto, los criterios clínicos antes mencionados de la OMS y ATP III, sólo son una guía^{68, 69}.

⁶⁷ Third report of the National Cholesterol Education Program, Detection, evaluation, and treatment. Executive summary. NIH Publication 01-3670; May 2001.

⁶⁸ Alberti, Zimmet. Definitions, diagnosis and classification... Diabetes Medicine 1988;15:539-553

Los componentes del Síndrome Metabólico ya han sido reconocidos como factores de riesgo cardiovascular. Por lo tanto no es de extrañar que el Síndrome Metabólico por sí mismo constituya un factor de riesgo muy importante. Esto se ha demostrado en estudios transversales y longitudinales. En el estudio transversal de Rancho Bernardo, el factor metabólico central que agrupo los factores relacionados como el Síndrome Metabólico se asoció con Enfermedades Coronarias no fatales con un riesgo relativo indirecto (*odds ratio*) de 1.57 (IC95% 1.19, 2.06%)⁷⁰. En el estudio de Botnia, la prevalencia de enfermedades coronarias (EC), infarto al miocardio y ataque cerebro vascular fue tres veces mayor en personas con el Síndrome Metabólico, aún si ya tenían diabetes mellitus. Al cabo de casi 7 años de seguimiento, la mortalidad cardiovascular fue significativamente mayor en gente con el síndrome metabólico, con un riesgo relativo de 1.81%⁷¹.

La producción del péptido leptina derivado del adiposito ha sido relacionado con adiposidad, insulina y sensibilidad a la insulina, se afirma que variaciones interindividuales en las concentraciones de leptina plasmática están fuertemente relacionadas con los principales componentes del Síndrome Metabólico⁷².

Los aspectos patogénicos fundamentales del síndrome metabólico, Hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, deslipidemia y obesidad abdominal y su relación con la Resistencia a la Insulina serán descritos.

⁶⁹ Executive summary of the Third Report of ... JAMA 2001;285:2486-97

⁷⁰ Lindblad U, et al. Metabolic syndrome predicts coronary Heart Disease...Am J Epidemiol 2001;153:481-89

⁷¹ Isomaa B et al, Cardiovascular morbidity and mortality... Diabetes Care 2001;24:683-89.

⁷² Zimmet P. Op. cit

5.3 El Síndrome Metabólico como factor de riesgo para la Diabetes

El síndrome metabólico también es una condición de riesgo para desarrollar Diabetes mellitus tipo 2. Se puede rastrear defectos en la depuración de la glucosa junto con la hiperinsulinemia compensatoria hasta dos décadas antes de que se manifieste la diabetes mellitus en individuos de alto riesgo^(73, 74). En la cohorte del estudio del corazón de San Antonio, los que se convirtieron en diabéticos al cabo de 7 años de seguimiento tenían una mayor prevalencia de los componentes del síndrome metabólico que les conferían un perfil de riesgo aterogénico⁷⁵. El síndrome metabólico es probablemente el marcador más cercano a la fase normoglicémica de la diabetes mellitus tipo 2, aunque no todas las personas con síndrome metabólico desarrollan diabetes mellitus.

Esto se debe probablemente a que para ello se requiere un segundo componente fisiopatológico relacionado con un defecto en la secreción de insulina por las células beta.

Existe actualmente preocupación por los niveles alarmantes de obesidad en niños y adolescentes así como la aparición de la diabetes tipo 2 en edades cada día más tempranas. Obviamente, la prevención tiene que comenzar a esas edades utilizando instrumentos sencillos como la facilitación del ejercicio diario y motivación a los padres para ampliar el repertorio dietético de sus hijos y los centros educativos, facilitando la actividad física.

⁷³ Warram JH, et al, Show glucose removal rate and hiperinsulinemia precede...Ann Intern Med 1990;113:909-915

⁷⁴ Martin BC, et al Role of glucose and insulin resistance...results of a 25 year follow-up study Lancet 1992;340:925-929.

⁷⁵ Haffner SM, et al Insulin resistant prediabetic subjects... Circulation 200;101:975-80

La diabetes mellitus es un trastorno en el que los valores sanguíneos de glucosa (un azúcar simple) son anormalmente altos. La insulina, una hormona producida por el páncreas, es la principal sustancia responsable del mantenimiento de los valores adecuados de azúcar en la sangre. La diabetes se manifiesta cuando el cuerpo no produce la cantidad suficiente de insulina para que los valores sanguíneos de azúcar se mantengan normales, o cuando las células no responden adecuadamente a la insulina. El estilo moderno de vida, preponderantemente urbano y con una tendencia a la falta de ejercicio físico, han llevado a que el número de personas que padecen esta enfermedad crezca significativamente en las últimas décadas. La diabetes se ve a menudo acompañada por otras complicaciones como lo son la hipertensión y la arteriosclerosis.

6. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA INSULINA

6.1 Método para indicar la acción de la insulina.

Algunos estudios han afirmado la existencia de por lo menos dos anomalías que intervienen en la aparición y desarrollo de la Diabetes Mellitus tipo 2⁷⁶:

- La disminución de la secreción de insulina
- La disminución de la acción de la insulina.

En esta última se presenta como la resistencia a la insulina o su contraparte, reducción de la sensibilidad a la insulina⁷⁷.

⁷⁶ Manuel Gonzalez op. Cit. pp.53

⁷⁷ Ib.

Algunos métodos eficaces para poder estimar la acción de la insulina son⁷⁸:

- a) *Pinza glucosa-insulina*. Es una técnica llamada estándar de oro para evaluar la acción de la insulina. Su procedimiento es por medio de una infusión constante durante al menos dos horas de insulina para producir un estado de hiperinsulinemia y la administración de dextrosa intravenosa suficiente para mantener un valor euglicémico (glucemia dentro de valores normales) o isoglicémico (glucemia similar a la del valor basal) y el gasto es proporcional a la resistencia a la insulina.

- b) *Prueba de supresión de insulina*. Resulta de una infusión durante 180 minutos de glucosa (6mg/kg/min) e insulina (0,77 mU/kg/min) exógena es mantenida para obtener un estado estacionario (150 a 180 min). A mayor valor de hiperglucemia obtenido, la sensibilidad a la insulina es menor. La hiperglucemia inducida experimentalmente estimula la liberación endógena de insulina, por lo algunas opciones para suprimir la respuesta de las células beta se realizan como sería la administración de adrenalina este es un estimulador de glucosa provoca un efecto supresor sobre la insulina siendo bloqueada, así como la administración de un bolo e infusión de propanolol, aunque este sistema resulta un poco ineficaz ya que la adrenalina puede causar alteraciones en el ritmo cardiaco. Así que una forma más segura de este sistema es reducir la insulina con somatostatina (25ug o + 0.5ug/min).

- c) *Modelo mínimo*. Es un análisis matemático de la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa a tiempos determinados para evaluar la sensibilidad a la insulina. Es importante en esta prueba las concentraciones de glucosa e insulina bajo comparaciones entre ambas.

⁷⁸ Ib.

Se describe el comportamiento de la glucosa y su cinética, así como se distribuye.

- d) *Prueba de tolerancia a la insulina*. Es el primer método para evaluar la sensibilidad a la insulina *in vivo*, dirigido a la medición de la tasa de disminución de la glucosa concentrada en la sangre después de una administración intravenosa de un bolo de insulina regular (0.1 U/kg). Las concentraciones de glucosa son medidas cada tres minutos durante 15 minutos y se observa como se declina la glucosa en forma generalmente lineal con escala semilogarítmica.
- e) *Insulina*. La concentración de la insulina en la sangre es un indicativo fiel para la sensibilidad a la insulina. La disminución en el gasto de glucosa por el organismo por medio de la insulina es realmente la expresión de resistencia a la insulina.

Cuadro 8.1 Índices para estimar la resistencia a la insulina

1. Recíproca de insulina = $1 / \text{insulina } (\mu\text{U/mL})$
2. Relación glucosa insulina = $\text{glucosa (mg/dL)} / \text{insulina } (\mu\text{U/mL})$
3. Análisis del modelo homeostático (HOMA) = $\text{insulina } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucosa (mmol/L)} / 22.5$
4. Índice de Raynaud = $40 / \text{insulina } (\mu\text{U/mL})$
5. Índice de Belfiore = $2 / [\text{insulina (pmol/L)} \times \text{glucosa (mmol/L)} + 1]$
6. Recíproca del índice de resistencia a la insulina en ayuno (FIRI) = $1 / [\text{glucosa (mmol/L)} \times \text{insulina } (\mu\text{U/mL}) / 25]$
7. Índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI) = $1 / [\log \text{insulina } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{glucosa (mg/dL)}]$
8. Recíproca de insulina a los 120 min = $1 / \text{insulina a los 120' (pmol/L)}$
9. Áreas bajo la curva de glucosa e insulina = $\text{ABC glucosa (mg/dL)} / \text{ABC insulina } (\mu\text{U/mL})$
10. Índice de Cederholm = $\text{Eliminación glucosa (mg/dL)} / \log \text{insulina promedio } (\mu\text{U/mL}) = \text{Sensibilidad a la insulina (mg/dL)} / [\text{glucosa promedio (mg/dL)} / \log \text{insulina promedio } (\mu\text{U/mL})]$
11. Índice de Belfiore con ABC = $2 / [\text{ABC insulina (pmol/L)} \times \text{ABC glucosa (mmol/L)} + 1]$
12. Índice de Matsuda = $10,000 / \sqrt{[\text{glucosa (mg/dL)} \times \text{insulina } (\mu\text{U/mL})] \times [\text{glucosa promedio (mg/dL)} \times \text{insulina promedio } (\mu\text{U/mL})]}$

En la Tabla se presentan los índices que, calculados nos permiten estimar la Resistencia a la Insulina⁷⁹

⁷⁹ Gonzalez-Ortiz op. Cit. pp57.

6.2 Medición de la Resistencia a la Insulina

En los estudios iniciales en humanos, la resistencia a la captación de glucosa mediada por la insulina se demostraba de diferentes maneras, pero la prueba más sensible era el clamp hiperinsulinémico-euglicémico ideado por DeFronzo et al⁸⁰. En esencia, la prueba consiste en que el sujeto se hace hiperinsulinémico mediante la infusión constante de insulina para obtener una concentración plasmática alrededor de 100mU/l. En estas condiciones, la cantidad de glucosa que es necesario administrar simultáneamente para mantener normoglucemia indica la captación de glucosa y es inversamente proporcional al grado de resistencia a la insulina. La prueba es muy sensible y específica en individuos con una amplia gama de tolerancia a la glucosa, incluyendo diabetes, y todavía se considera como el patrón de oro.

Otras pruebas más simples se han desarrollado para medir resistencia a la insulina (Herano y otros⁸¹), pero resultan difíciles y costosas para aplicar en estudios epidemiológicos.

La medición de la concentración de insulina en ayunas y 2 hrs. Después de una carga oral de glucosa se considera la forma más elemental de medir resistencia a la insulina y puede ser utilizada en estudios epidemiológicos⁸².

La prueba de supresión de insulina desarrollada por Herano et al⁸³ puede considerarse como la siguiente mejor, porque sigue midiendo la

⁸⁰ DeFronzo RA, et al, Glucose clamp technique a method for quantifying. Am J. Physiol 1979;237:E214-E223.

⁸¹ Herano Y, Ohgaju S, Hidaka H, et al. Glucose insulin and somatostin infusion... J. Clin Endocrinol Metab 1977;45:1124.

⁸² Hanson RL. Evaluación os simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion... Am J Epidemiol 2000;151:190-8

⁸³ Herano Y, op. Cit.

captación de glucosa en respuesta a la insulina, pero evita los problemas del clamp porque la infusión de insulina es mucho menor y la infusión de glucosa es constante hasta que se alcanza un estado de equilibrio donde la glucemia plasmática indica la captación de glucosa y es inversamente proporcional a la resistencia a la insulina.

La insulinemia basal parece ser mejor, pero lo que más se está utilizando en los estudios mas recientes es la evaluación mediante un Modelo Homeostático (HOMA) derivado de las concentraciones de glucemia e insulinemia en ayunas y desarrollado por *Mathews* y otros⁸⁴

El modelo mínimo desarrollado por *Berman et al*⁸⁵ mide la depuración de la glucosa y la respuesta de insulina a una carga endovenosa de glucosa mediante un muestreo frecuente y la aplicación de un modelo matemático. Esta prueba ha sido modificada y empleada en estudios epidemiológicos como el *insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)*⁸⁶. Sin embargo tiene limitaciones, especialmente en personas con diabetes mellitus tipo 2⁸⁷.

⁸⁴ Mathews DR, Hosker J. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function...*Diabetologia* 1985;28:412-9.

⁸⁵ Bergman R, Ider Y, Bowden C, Cobelli C, Quantitative estimation of insulin sensitivity, *Am J Physiol* 1979;236:E667-E6777

⁸⁶ Anderson RL, et al. Cefalu W for the IRAS: Exploration of simple insulin sensitivity measures derived...*Am J. Epidemiol* 1995;142:724-32.

⁸⁷ Caumo A, et al. Is the minimal model too minimal? *Diabetologia* 1996;39:997-1000

7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

7.1 Insulinorresistencia e hipertensión arterial

No se conoce con exactitud la génesis del Hipertensión Arterial en la Resistencia a al Insulina, la relación entre ambas es compleja y multifactorial. Entre los mecanismos implicados se señalan la activación del sistema nervioso simpático por hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal con aumento del intercambio Na^+ / H^+ y aumento en la reabsorción tubular de Na^{88} . La hipertrofia del músculo liso vascular secundaria a la acción mitógena de la insulina y la modificación del transporte de iones a través de las membranas celulares que aumenta potencialmente los niveles citosólicos de calcio.

Hipertensos con hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) demostrada por ecocardiografía presentan cifras de insulina en ayunas significativamente superiores a los hipertensos sin hipertrofia de ventrículo izquierdo, lo cual demuestra que la resistencia a la Insulina es un determinante importante del índice de masa ventricular izquierda⁸⁹. La insulina *per se* es capaz de causar hipertrofia del músculo liso vascular al ser el más potente estimulador de su crecimiento mediante el protooncógeno c-myc por medio de receptores del factor de crecimiento 1-insulina *like* (IGF-1). Se ha comprobado que existe gran similitud de 2 péptidos estimuladores del crecimiento endotelial: IGF-1 e IGF-2 con la proinsulina y con la propia insulina⁹⁰.

⁸⁸ Fruehwald E, et al. Hiperinsulinemia causes activation of the hypothalamus...Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25 Suppl 1:538-40

⁸⁹ Crook, ED. The genetics of human hypertension. Semin Nephrol 2002;22:27-34

⁹⁰ Ueno H. Blood flow regulates the development of vascular hypertrophy..Hypertension 2002;36:89-93

7.2 Insulinorresistencia y alteración en la tolerancia a la glucosa.

En los estadios iniciales, la tolerancia a la glucosa es normal a pesar de la IR por la función compensadora de las células beta. Según progresa la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora, los islotes se tornan incapaces de sostener el estado de hiperinsulinemia lo que conduce a la intolerancia a la glucosa con elevación de la glucosa posprandial y posterior declinación en la secreción de la insulina con aumento en la producción hepática de glucosa y diabetes; paralelamente, la Resistencia a la insulina conduce a disminución en la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a la insulina (hiperglucemia posprandial) y al aumento en la producción hepática de glucosa (hiperglucemia en ayunas⁹¹).

7.3 Dislipidemia

La dislipidemia del síndrome metabólico se caracteriza fundamentalmente por aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol-HDL y preponderancia de las LDL pequeñas y densas, defectos que contribuyen de manera significativa al incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular en individuos con resistencia a la insulina.

La Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora conducen a la sobreproducción de partículas VLDL. La deficiencia relativa de lipasa lipoproteínica, enzima sensible a la insulina, es parcialmente responsable de la disminución del aclaramiento de triglicéridos posprandiales y en ayunas y de la disminución en la producción de partículas HDL. El incremento de las LDL pequeñas y densas y la disminución de las partículas mayores son procesos consiguientes⁹².

⁹¹ Erkelens DW. Insulin resistance syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001;11:88 (7B):38j-42j.

⁹² Isomaa B, Henricsson M. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with II diabetes. *Diabetología* 2001; 44:1148-54.

El predominio de las LDL pequeñas y densas caracteriza al denominado fenotipo lipoproteínico aterogénico (patrón B), el cual desempeña una función importante en el proceso aterosclerótico y ha emergido como importante factor de riesgo en la enfermedad arterial coronaria.

Entre las características bioquímicas que incrementan el potencial aterogénico de las LDL pequeñas y densas se señala el menor contenido en fosfolípidos y colesterol no esterificado en su superficie, el cual induce cambios en la conformación de apolipoproteína B-100 lo que conduce a la mayor afinidad de estas partículas por proteoglicanos arteriales; también se señala su mayor facilidad para el transporte dentro del espacio subendotelial y mayor susceptibilidad a la oxidación lipídica⁹³.

7.4 Síndrome metabólico y diabetes tipo 2

La Resistencia a la Insulina se considera la anomalía clave en la diabetes tipo 2 y a menudo precede a los hallazgos clínicos de la diabetes en 5 a 6 años, resulta de gran utilidad la identificación temprana de sujetos en riesgo en sus etapas iniciales.

El síndrome metabólico incrementa el riesgo de complicaciones crónicas de la diabetes⁹⁴, se asocia a una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en general y de enfermedades con edad coronaria en particular, con incremento unas 5 veces en la frecuencia de mortalidad

⁹³ Conh G, Valdes G. Pathophysiology and treatment of the dyslipidemia of insulin resistance. *Curr Cardiol Rep* 2001; 3 : 416-23.

⁹⁴ Tooke J. The association between insulin resistance and endotheliopathy. *Diabetes Obes Metab* 1999; Suppl 1:S17-22

cardiovascular, se plantea que posiblemente exista una relación de enlaces moleculares entre el metabolismo lipídico, acción de la insulina, obesidad y nivel de regulación de genes⁹⁵.

Los diabéticos con síndrome metabólico tienen mayor prevalencia de microalbuminuria o macroalbuminuria, así como de neuropatía distal respecto a diabéticos sin síndrome metabólico, se señala que aunque la hiperglucemia crónica se considera el predictor fundamental de las complicaciones microvasculares de la diabetes, este riesgo está modificado por alguno de los componentes del síndrome metabólico.⁹⁶

La dislipidemia diabética comparte características comunes con la dislipidemia de la IR (aumento de los triglicéridos, preponderancia de LDL pequeñas y densas, disminución del colesterol - HDL y aumento de apolipoproteína B y VLDL-C) además se plantea que está precedida en muchos casos por la hiperinsulinemia resultante de insulinorresistencia⁹⁷.

La disfunción endotelial se considera estrechamente asociada con la resistencia a la insulina, desempeña un papel crucial en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes. Existen evidencias emergentes de que el deterioro en la vasodilatación dependiente de endotelio está presente en poblaciones con futuro riesgo de diabetes y aun en niños con bajo peso al nacer, quienes podrían presentar elementos del síndrome metabólico más tarde en la vida⁹⁸. La elevación crónica de niveles sistémicos de reactantes de fase aguda y citoquinas inflamatorias encontradas en pacientes diabéticos

⁹⁵ Muller-Wieland D, Knebel B. Insulin-regulated transcription factors: molecular link between insulin resistance and cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 Suppl 1:S35-7.

⁹⁶ Erkelens DW. Insulin resistance syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 11; 88 (7B):38J-42 J

⁹⁷ Lin Y, Rajala MW. Hyperglycemia induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 2001; 276 : 42077-83.

con síndrome metabólico podría ser responsable del incremento de problemas cardiovasculares en esta población⁹⁹

7.5 Diagnostico por etapas de la Resistencia a la Insulina.

Dentro de los criterios de la OMS, se mencionan la presencia de resistencia a la insulina la cual puede ser determinada de acuerdo a los siguientes métodos:

1. Sujetos en el cuartil más bajo, midiendo la sensibilidad a la insulina mediante un clamp auclucémico método sólo disponible por investigación, por su costo y dificultad técnica.
2. Sujetos en el cuartil más alto de las concentraciones séricas de insulina en ayuno o de valores HOMA. Este es el método más práctico, sin embargo, en nuestro medio existe la limitante de no contar con una técnica estándar para medir los niveles séricos de insulina, de un punto de corte para determinar el valor normal, pero con los avances tecnológicos, creemos que pronto se dispondrá de este recurso a nivel de consultorio.

Se recomienda evaluar integralmente a los pacientes aplicando la metodología diagnostica por etapas, debiendo indicar además que también debe verse el enfoque por etapas identificando primero en forma anticipada los marcadores tempranos, segundo aplicando los criterios del ATPIII, los cuales son más prácticos y se encuentran al alcance de todo clínico y por último se harán evidentes los criterios de la OMS.

⁹⁹ Vega GL. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. Am Heart J 2001; 142 : 1108-16.

La detección de la hipertensión inicia con la apropiada medición de la presión arterial la cual debe realizarse en cada visita médica. Las mediciones repetidas determinarán la presencia de presión arterial elevada, siguiendo las siguientes medidas: paciente sentado en una silla, y los brazos al nivel del corazón, sin haber fumado o tomado cafeína al menos 30 minutos previos a la medición.

Recientemente el Comité del Colegio Americano de Gastroenterología y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos¹⁰⁰, proponen que el diagnóstico de síndrome metabólico sea considerado cuando dos o más componentes de los siguientes de los siguientes están presentes:

▪ Glucosa plasmática:

Ayuno	110-125 mg/dl
2 horas poscarga de glucosa (75g)	140-200mg/dL

También podrían usarse como marcadores 2 o más de los siguientes componentes ya mencionados anteriormente: Tensión arterial, HDL bajo y obesidad.

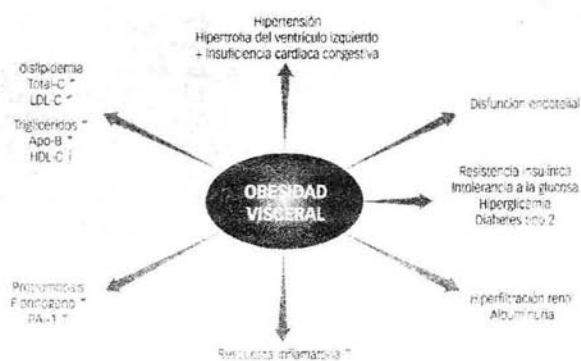
⁹⁹ Chu NF, Spiegelman D. Plasma insulin, leptin and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic ... *Atherosclerosis* 2001;157: 495-503

¹⁰⁰ *Endocrine Practice* 2003;1:3-5

Otros componentes también se han relacionado con la resistencia a la insulina, aunque por el momento no se consideran esenciales para el diagnóstico, como son: hiperuricemia, disfunción endotelial, aumento del fibrinógeno y PAI-1, proporción aumentada de LDL, pequeñas y densas, hiperleptinemia, enfermedad de ovarios poliquísticos, etc¹⁰¹

La fisiopatología del síndrome metabólico involucra anomalías en el control de la glucemia, en la distribución de la grasa del cuerpo, presión sanguínea, lipoproteína, factores de coagulación y en la función endotelial e inflamación. La causa central en la mayoría de los casos, existe una alteración en la acción de la insulina, conocida como resistencia a la insulina, obesidad central y bajos niveles de colesterol HDL. La resistencia a la insulina se asocia también con hipertensión así como presión normal alta. Los niveles de proteína C reactiva, un marcador de inflamación, tienden a ser altos.

También hay factores genéticos y es una entidad común en la población mexicana.^{102, 103}



¹⁰¹ Facchini e. Op cit.

¹⁰² González, Alexanderson, Consenso Mexicano de resistencia a la Insulina y SM. Rev Mex Cardiol 1999;10(1)3-18.

8 OBESIDAD INFANTIL.

La obesidad es un grave problema de Salud pública, que afecta a entre 13 y 18 por ciento de los niños y adolescentes en México afirma Liria Yamamoto Kimura, de la Facultad de Medicina, así como ha alcanzado proporciones epidémicas. Mundialmente hay aproximadamente 22 millones de niños menores de 5 años que están sobrepeso¹⁰⁴. En el 1983, 18.6 % o de los niños preescolares en Estados Unidos tenían clasificación de sobrepeso y el 8.5% eran obesos; para el año 2000, 22.0% estuvieron sobrepeso y el 10% eran obesos. Uno de cada cinco niños afro-americanos y niños hispano-americanos son obesos (se define como un índice de masa corporal mayor 95% para edad y sexo.)¹⁰⁵

En los último años la obesidad en niños se ha incrementado en países en vías de desarrollo, por las prácticas sedentarias y los malos hábitos alimentarios.

La obesidad tiene un efecto sustancial como factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. La obesidad en la niñez incrementa la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, algunos tipos de cáncer, hipertensión arterial, colesterol alto, y triglicéridos, niveles altos de insulina en la sangre, enfermedad de las coronarias e inadaptación psicosocial. La obesidad está relacionada a la resistencia a la insulina y a diabetes mellitus tipo 2 no dependiente de insulina. La forma más dominante

¹⁰³ Aguilar, et al. Prevalence of metabolic syndrome...Nation-wide Survey in México. Diabetes 2002;51 (Suppl 2) A218

¹⁰⁴ Deckelbanm RJ, Williams CL. Childhood obesity: the health issue. Obes Rev 2001; 9:Suppl 4:239S-243S

¹⁰⁵ Childhood Obesity and CVD risk, Nutrition Close Volume 19- Number 1, Spring 2002

de diabetes en la niñez que son obesos es la diabetes mellitus tipo 2. Esto ha ido aumentando entre las edades de 10- 19 años. A punto que durante la infancia, la obesidad puede no manifestar ninguna sintomatología a menos que ésta sea franca; sin embargo, el daño que desencadena está asociado a la mortalidad más alta durante la edad adulta.

Según el trabajo de investigación de Sinha y colaboradores¹⁰⁶ estudiaron la tolerancia a la glucosa en 55 niños obesos de 4-10 años y en 112 adolescentes de 11-18 años.

Los participantes del estudio fueron 55% blancos no hispanos, 23% afro-americanos y 19% hispanos. Los resultados de la prueba de sangre llamada tolerancia de azúcar de 2 horas, demostró que el 25% de los niños(4-10 años) y el 21% de los adolescentes (11-18 años) tenían intolerancia a la glucosa. Cuatro de los cientos doce adolescentes (4%), tenían diabetes mellitus tipo 2 sin diagnosticar, asintomática, con una prueba de tolerancia mayor de 200mg/dl a las dos horas.

También encontraron el grupo de Sinha que los niveles de insulina en el plasma estaban elevados y demostraron en el estudio que la resistencia a la insulina y la hiperproinsulinemia son las pruebas que predicen si la prueba tolerancia al azúcar es positiva. A mayor índice de masa corporal mayor es la probabilidad de tener intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus. La importancia de esta prueba es que predice quien va a progresar a desarrollar la enfermedad de diabetes.

Para prevenir la diabetes relacionada a la epidemia de la obesidad es necesario que todos los profesionales en la rama de la medicina que traten niños y adolescentes identifiquen a los que tienen sobrepeso y obesidad y

¹⁰⁶ Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose among children and adolescents with marked obesity. N Engl Med. 2002;346:802-810

realicen la prueba de sangre. En el ámbito de salud pública se deben unir fuerzas para prevenir la obesidad, desarrollar estrategias efectivas en la comunidad, en las escuelas públicas, colegios privados y en los restaurantes de comida rápidas.

Los trastornos de tolerancia a la glucosa son altamente prevalentes en los niños y adolescentes con obesidad importante, independientemente de su origen étnico. Los trastornos de tolerancia a la glucosa oral se asociaron con resistencia a la insulina mientras que la función de células beta se encontraba todavía relativamente preservada.

La diabetes tipo 2 manifiesta se asoció a fracaso de las células beta, según un estudio publicado en el último número de "The New England Journal Medicine".¹⁰⁷

La propensión a volverse obeso es un trastorno heterogéneo, en el que intervienen varios factores. La definición de obesidad es arbitraria, pero se sabe que su causa es una alteración en el balance energético. La ingestión de energía en los alimentos excede el consumo y el exceso se almacena como gránulos en el tejido adiposo.

El cuerpo humano posee una serie de mecanismos muy bien controlados para ajustar con precisión el balance energético. Sin embargo, la obesidad puede representar una falla en estos mecanismos o puede deberse a desajuste genético. La presencia de obesidad en los progenitores, predispone genéticamente al niño a obeso. Por otra parte, los niños son propensos a conservar esa obesidad en la adultez.

¹⁰⁷ *Ranjana Sinha, M.D.*, Prevalence of Impaired Glucose Tolerance among Children and Adolescents with Marked Obesity, N Engl J. Med 2001, 346:802-810

Algunos mecanismos que controlan el peso corporal son la percepción del hambre y la sensación de saciedad ambos regulados por unas regiones específicas del cerebro. El apetito a diferencia de los anteriores, depende de necesidades más emocionales que nutricionales.

Un factor relacionado es la clase socio-económica por lo general se observa que a menor ingreso económico existe mayor obesidad dada por la desproporción en la ingesta, de acuerdo a la accesibilidad a determinados alimentos.

La Dra. Yamamoto asegura “ que en el medio rural la alimentación de los niños está basada en hidratos de carbono como cereales y leguminosas; Asimismo, su actividad física es intensa, pero su talla está afectada en donde en promedio miden 10 centímetros menos que los del medio urbanos, obteniendo estos datos de un estudio realizado a 3000 alumnos de escuelas públicas y privadas de la Delegación. Coyoacán y el Oro, Edo. México.¹⁰⁸

El hecho de que la **Obesidad Infantil** pueda persistir hasta la adultez convierte esta situación en un reto para los especialistas. La alimentación como leche materna en los recién nacido es cada vez menos frecuente y se ofrecen alimentos sólidos cada vez a edades más tempranas. Los desfavorables hábitos alimenticios y la falta de ejercicio físico son los efectos más tempranos en aparecer, pero los aspectos genéticos y ambientales también son considerables por marcar una tendencia.

El uso de la tecnología que ahorra trabajo físico como son los ascensores, colectivos, televisión, computadoras entre otros, se relacionan con el aumento de la obesidad en niños, ya que llevan a que cada vez que

¹⁰⁸ www.unam.mx/gaceta/2002/dep022705sep03sepgac.html.

se consuman mayor cantidad de alimentos y se gaste menos energía en movimientos diarios.

El factor de riesgo más común, que se detectó en el 42.2% de niños de 3,203 estudiantes de entre 8 y los 17 años según Harrel¹⁰⁹, eran los niveles bajos de colesterol HDL, que se determinó en 40mg/dl en niños y de 50 mg/dl en las niñas. Además, se observan cifras elevadas de triglicéridos en el 8.6% de los niños.

El 25 % de los participantes presentaban sobrepeso. También Harrel refiere en este estudio que:

Algún tipo de resistencia a la insulina es normal en la pubertad. Además, la obesidad aumenta en esta fase de la vida, sobre todo más en las niñas que en los niños. Así como también quisieron comprobar la existencia de dichos factores del síndrome metabólico durante toda a la adolescencia.

“Los niños obesos corren un riesgo 53 veces mayor de sufrir resistencia a la insulina”, según Harrel¹¹⁰, ya que tienen los tres factores de riesgo, que aquellos que no son obesos. Harrel explica que se estudiaron una gran variedad de factores relacionados con la presencia de la resistencia, entre ellos el historial familiar, la raza, el sexo, la etapa de la pubertad por la que el niño estaba pasando, los hábitos alimenticios y la actividad física; El único factor de predicción en todos los casos era la obesidad.

¹⁰⁹ Harrel Joanne S., Reunión Anual de la Asociación del Corazón, University Carolina of

Norte
¹¹⁰ Ib.

8.1 Acantosis Nigricans

Generalmente la Acantosis Nigricans está causada por la resistencia a la insulina. La hiperinsulinemia estimula los receptores de los factores de crecimiento tipo insulina de los queratinocitos y fibroblastos, lo que provoca una hiperplasia de la piel¹¹¹. La resistencia a la insulina inducida por la obesidad conlleva hiperinsulinemia en la acantosis nigricans de los obesos^{112, 113}. Una elevación de los niveles de insulina en el ayuno confirma la presencia de hiperinsulinemia en la acantosis nigricans, confirmando también al paciente la existencia de una anomalía bioquímica responsable de sus cambios cutáneos¹¹⁴. Los altos niveles de insulina causantes de la clínica son, con frecuencia, capaces de mantener la homeostasis glucídica a pesar de la resistencia a la insulina. Por lo tanto, en estos pacientes, la glucemia se encuentra dentro de los límites de la normalidad, aunque ya una diabetes no insulínica puede estar presente, sobre todo en personas mayores de 40 años^{115, 116}.

Los niveles sanguíneos de insulina pueden servir como índice de mejora de la condición lograda a través de la modificación de los hábitos dietéticos y de ejercicio físico.

¹¹¹ Cruz PD Jr, Hud JA Jr. Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *Journal of Investigative Dermatology*, 1992 Jun, 98(6 Suppl):82S-85S.

¹¹² Davidson MB. Clinical implications of insulin resistance syndromes [see comments] *Am J Med* 1995;99(4):420-6

¹¹³ Moller DE, Flier JS. Insulin resistance—mechanisms, syndromes, and implications *New England Journal of Medicine*, 1991 Sep 26, 325(13):938-48.

¹¹⁴ Howard G, Bergman R, Wagenknecht LE, Haffner SM, Savage PJ, Saad MF, Laws A, D'Agostino RB Jr. Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the "minimal model". *Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. Ann Epidemiol* 1998;8(6):358-69

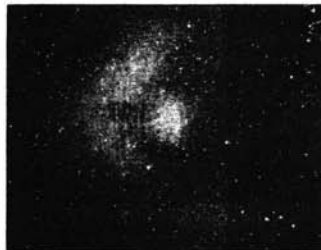
¹¹⁵ Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, Bosma AM, Keenan BS, Nagamani M. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clinical Pediatrics*, 1998 Feb, 37(2):73-9

¹¹⁶ Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607

La acantosis nigricans (AN) se caracteriza por la existencia de placas hiperpigmentadas aterciopeladas en los pliegues, aunque también puede afectar a otras áreas corporales¹¹⁷. La hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina que lleva aparejada la obesidad estimula la formación de estas características placas¹¹⁸. Como consecuencia del incremento de la incidencia e intensidad de la obesidad en la población, se espera un aumento concomitante en la incidencia de acantosis nigricans que puede esperarse¹¹⁹. Debido a que el subtipo de pacientes obesos con acantosis nigricans tienen hiperinsulinemia y posiblemente tengan mayor riesgo de padecer una enfermedad vascular aterosclerótica (EVA), los dermatólogos juegan un papel clave en la identificación de estos pacientes¹²⁰



Acantosis Nigricans en el Cuello



Acantosis Nigricans en codos

¹¹⁷ Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994;31(1):1-19; quiz 20-2

¹¹⁸ Davidson MB, op. Cit.

¹¹⁹ Mei Z, Scanlon KS, Grummer-Strawn LM, Freedman DS, Yip R, Trowbridge FL. Increasing prevalence of overweight among US low-income preschool children: the Centers for Disease Control and Prevention pediatric nutrition surveillance, 1983 to 1995. *Pediatrics*, 1998 Jan, 101(1):E12

¹²⁰ Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, Bosma AM, Keenan BS, Nagamani M. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clinical Pediatrics*, 1998 Feb, 37(2):73-9

8.1.1. Implicaciones en la resistencia a la insulina

Aunque para los dermatólogos puede ser importante la detección de la Acanthosis Nigricans (AN) para realizar un tratamiento apropiado de esta dermatosis, la importancia de la acantosis nigricans reside en ser un signo de enfermedad sistémica. Los dermatólogos deberíamos buscar la existencia de acantosis nigricans en los pacientes obesos para identificar a los pacientes que requieren la instauración de medidas preventivas contra los efectos adversos de la hiperinsulinemia¹²¹. Cada vez hay más evidencias sobre el pernicioso papel de la hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia es un importante cofactor en el síndrome del ovario poliquístico.¹²² La hiperinsulinemia con glucemias normales puede indicar un estado prediabético: estos pacientes pueden tener una alteración de la tolerancia a la glucosa. La diabetes mellitus no insulín dependiente representa el estadio final de la resistencia a la insulina, en el cual ya no es posible producir la suficiente insulina necesaria para mantener las glucemias dentro de la normalidad.

La resistencia a la insulina, esto es, la resistencia a la insulina mediada por la glucosa, es un hecho clave en la diabetes mellitus no insulín dependiente (DMNID)¹²³. En los últimos años, se ha prestado atención a la resistencia a la insulina como un posible factor etiológico de las enfermedades cardiovasculares^{124, 125}.

¹²¹ The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, Centers for Disease Control and Prevention [published erratum appears in JAMA 1999 Jan 27;281(4):325] [see comments] JAMA 1998;280(20):1757-63.

¹²² Moller DE, op.cit

¹²³ Stuart CA, Gilkison CR, Keenan BS, Nagamani M. Hyperinsulinemia and acanthosis nigricans in African Americans [see comments] J Natl Med Assoc 1997;89(8):523-7.

¹²⁴ Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. Current Opinion in Lipidology, 1996 Aug, 7(4):217-26.

¹²⁵ Stern MP. Do non-insulin-dependent diabetes mellitus and cardiovascular disease share common antecedents? Annals of Internal Medicine, 1996 Jan 1, 124(1 Pt 2):110-6

En 1998, Reaven sugirió que la resistencia a la insulina puede estar relacionada con diversas patologías como la hipertensión, la dislipemia (especialmente con la hipertrigliceridemia y con la disminución de las lipoproteínas de alta densidad), la alteración de la tolerancia a la glucosa y la enfermedad coronaria cardíaca¹²⁶. También se ha observado que la diabetes mellitus se asocia con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica grave.

Un control estrecho de la glucemia mejora la microvascularización de la vasculopatía diabética, pero es relativamente ineficaz en el control de la aterosclerosis de los grandes vasos, incluyendo en ellos a los vasos coronarios y las carótidas. Se especula con que la hiperinsulinemia puede ser un importante cofactor en el desarrollo de la arteriosclerosis de los grandes vasos que aparece en personas con diabetes mellitus¹²⁷.

Entre los potenciales mecanismos implicados en la asociación de resistencia a la insulina con arteriosclerosis se incluyen sus efectos sobre los tradicionales factores de riesgo. La resistencia a la insulina puede estar directamente implicada en la patogenia de la hipertensión arterial, de la dislipemia, del equilibrio entre agentes trombóticos y fibrinolíticos, en la proliferación patológica de fibroblastos y de células de músculo liso y en el depósito anormal de sustancias extracelulares^{128, 129}. En el estudio IRAS se demostró que existía una relación positiva entre la resistencia a la insulina (determinada por el test de la tolerancia a la glucosa intravenosa con tomas frecuentes) y la arteriosclerosis (fundamentada mediante ultrasonidos en

¹²⁶ Schwartz RA, Janniger CK. Childhood acanthosis nigricans. *Cutis* 1995;55(6):337-41.

¹²⁷ The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, Centers for Disease Control and Prevention [published erratum appears in *JAMA* 1999 Jan 27;281(4):325] [see comments] *JAMA* 1998;280(20):1757-63.

¹²⁸ Laakso M, op. Cit.

¹²⁹ Stern MP, op. cit

modo B de la carótida) en una amplia población¹³⁰. Aunque no se ha propuesto ningún mecanismo directo en el efecto aterogénico de la resistencia a la insulina, la constancia de la asociación entre resistencia a la insulina y arteriosclerosis aún después de haber ajustado los otros factores de riesgo apoya la idea de que existen otros mecanismos todavía no conocidos.

Todavía no se ha establecido cual es el mejor tratamiento de las lesiones cutáneas de la acantosis nigricans. Entre los tratamientos sintomáticos se incluyen los antibióticos tópicos, los retinoides (tópicos y sistémicos) y los queratolíticos¹³¹. Aunque la acantosis nigricans no es un trastorno inflamatorio, se han empleado corticosteroides tópicos de muy alta potencia por su efecto atrofiante. Sin embargo, el tratamiento más efectivo es la pérdida de peso y el ejercicio físico conducentes a corregir la anomalía endocrinológica subyacente. Las manifestaciones cutáneas de acantosis nigricans responden a la reducción de los niveles hemáticos de insulina¹³².

La obesidad causa la resistencia a la insulina y, por lo tanto, la reducción de peso puede corregir el trastorno. Obviamente, las medidas dietéticas son importantes. El aumento del ejercicio físico es también útil e importante. La resistencia a la insulina mejora rápidamente a la instauración de ambas medidas (dieta y ejercicio físico), e incluso se puede normalizar

¹³⁰ Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators [see comments]. *Circulation*, 1996 May 15, 93(10):1809-17

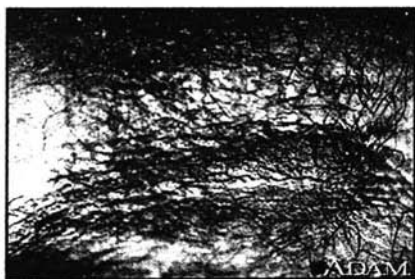
¹³¹ Schwartz RA, op. Cit.

¹³² Field JB, Johnson P, Herring B: Insulin-resistant diabetes associated with increased endogenous plasma insulin followed by complete remission. *J Clin Invest* 1961;40:1672-1683

antes de que los pacientes logren alcanzar un peso adecuado¹³³. Por lo tanto, una vez que los pacientes comiencen a reducir su peso, es muy probable que su acantosis nigricans empiece a mejorar. Asimismo, con esta intervención sobre los hábitos de vida, los pacientes pueden además disminuir el riesgo de complicaciones vasculares a largo plazo¹³⁴.

La presencia de obesidad debería ser una indicación para su búsqueda. La existencia de acantosis nigricans en un sujeto obeso refleja la presencia de un trastorno bioquímico serio que debe ser corregido

La acantosis nigricans se caracteriza clásicamente por la presencia de placas hiperpigmentadas aterciopeladas en los pliegues corporales. También puede haber afectación de otras zonas. Este trastorno está producido por la hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina que lleva aparejada la obesidad. Se espera un incremento de la prevalencia de acantosis nigricans paralelo al aumento de la obesidad.



Acantosis Nigricans



Acantosis Nigricans Parpebral

¹³³ Bar RS; Harrison LC, Muggeo M, Gorden P, Kahn CR, Roth J. Regulation of insulin receptors in normal and abnormal physiology in humans. *Advances in Internal Medicine*, 1979, 24:23-52



Acantosis en la piel



Acantosis en nudillos

8.2 Prevención de la Obesidad Infantil.

Se recomienda prolongar el tiempo de amamantamiento en los niños nacidos hasta el año de vida, así como también evitar la incorporación temprana de comidas sólidas antes de este período; y orientar a las madres para que sólo ofrezcan alimentos cuando el niño tenga hambre y no como un factor apaciguador del llanto.

Además se debe promover el ejercicio físico desde pequeños. Las escuelas o asociaciones o clubes deben ofrecer programas para jóvenes obesos como realizar caminatas o planificar actividades físicas después de la escuela y durante los fines de semana. También se recomienda limitarse el uso de tecnología como la exposición prolongada a la televisión, computadora, juegos electrónicos, etc. Siendo preferibles para momentos de recreación todas aquellas actividades al aire libre.

¹³⁴ The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes op. cit

niño. Así como un apoyo emocional que es sumamente importante en los niños que sufre de discriminación social por este padecimiento.

El equipo de Harrel ha afirmado que la actividad física puede mejorar la mayor parte de los factores del síndrome metabólico, incluidos los niveles de HDL, la obesidad, hipertensión y resistencia a la insulina. "Previniendo la obesidad también evitaremos la aparición de la mayor parte de los factores de riesgo del síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares".¹³⁵

9. PLAN DE TRATAMIENTO.

La obesidad juega un papel sumamente importante dentro de la resistencia a la insulina y síndrome metabólico como se ha descrito anteriormente ya que esta relacionado con la intolerancia a la glucosa (prediabetes); la obesidad hipertrófica y de tipo abdominal se relaciona con la incidencia y prevalencia de diabetes¹³⁶.

Se han descrito la existencia de resistencia del músculo a la acción de la insulina sobre la captación de glucosa en personas obesas, así como también el tejido adiposo capta menos glucosa como respuesta a la insulina¹³⁷.

Para el manejo nutricional de la resistencia a la insulina se considerará prioritario los siguientes aspectos¹³⁸:

- Retardar o evitar la progresión a diabetes mellitus e Hipertensión arterial.

¹³⁵ Harrel J. Op. Cit..

¹³⁶ Juan Carrillo en Gonzalez op. Cit. pp.173

¹³⁷ Ib

¹³⁸ Ib

- Mantener o lograr un peso recomendable para la talla (IMC 18.9-24.9)
- Disminuir concentraciones de glucosa en el ayuno
- Disminuir concentraciones de triglicéridos
- Aumentar las concentraciones de colesterol LDL
- Propiciar buenos hábitos alimenticios.

9.1 Dietético

En el aspecto dietético es importante una evaluación nutricional en cada paciente tomando en cuenta varios factores como los son los antropométricos, bioquímicos y dietéticos¹³⁹, así como los antecedentes y factores ambientales en donde se desarrolla el paciente y que pudieran interferir en la alimentación.

La dieta es todo el alimento que se consume durante el transcurso del día refiere Carrillo, y que para que esta sea aprovechada debe poseer ciertas características específicas como son: *adecuada, variada, completa, suficiente, equilibrada e inocua*; siendo estas acopladas para cada individuo.

- a) Adecuada: La dieta es ajustada a la necesidades de cada paciente, como la edad, condiciones culturales, sociales, económicas, actividad física, peso, estatura y sexo.
- b) Variada: Incluye diferentes alimentos y su forma de preparación.
- c) Completa: Contempla los nutrientes requeridos, incluyendo todos los grupos de alimentos.
- d) Suficiente: Es necesaria una cantidad suficiente para que el individuo pueda saciar su apetito y la dieta la proporcionan los alimentos que cubran sus necesidades.

¹³⁹ Ib

- e) Equilibrada: La proporción de nutrimentos requeridos que favorezca la salud sin excesos o carencias de algún nutrimento, que sea la indicada para el mejor aprovechamiento de los mismos.
- f) Inocua: Que no tenga ningún riesgo ya sea al prepararlos o por su calidad alimentaria.

Lo primordial es restringir el consumo excesivo de grasa y azúcares, así como el consumo de colaciones (no mas de 5 tomas diarias) para mitigar el hambre entre comidas, para evitar las secreciones constantes de insulina.

En el sobrepeso y obesidad el plan dietético deberá ser hipocalórico con reducción de 500Kcal de 55-60% de carbohidratos, 25-30% de grasa y 15-20% de proteína y realizar pruebas de glucosa.

Al lado de los efectos directamente relacionados con la pérdida de peso, los estudios revelan que los niveles de presión pueden ser significativamente reducidos en individuo hipertensos cuando son sometidos a una dieta pobre en grasas¹⁴⁰ y restringidas en sodio¹⁴¹. En apoyo a estas afirmaciones está la observación de que una dieta hiposódica, rica en fibras y pobre en grasa, provocó reducciones en los niveles de presión de pacientes hipertensos diabéticos de tipo 2 en un nivel equivalente al alcanzado con diuréticos y beta-bloqueadores¹⁴²

¹⁴⁰ Puska P, et al. Controlled randomized trial of the effect of dietary fat in blood pressure. Lancet ii:1-5, 1983.

¹⁴¹ MacGregor GA, et al. Double-blind randomized crossover trial of moderate sodium restriction in essential hypertension. Lancet i.351-354, 1982

¹⁴² Pacy PJ, et al. Comparison of the hypotensive and metabolic effects of bendrofluazide therapy...J. Hypertens 2: 215-220

9.2 Ejercicio físico.

Algunos estudios transversales muestran que individuos sedentarios presentan más diabetes e hiperinsulinemia¹⁴³ que los activos, los estudios longitudinales apuntan para una reducción de la morbilidad resultante de aumentos moderado en el nivel de actividad física¹⁴⁴. El seguimiento durante 14 años de ex alumnos de la Universidad de Pensilvania (EUA) mostró un 6% de reducción del riesgo de diabetes por cada 500 calorías gastadas en actividades de ocio¹⁴⁵.

Evidencias clínicas revelan que el ejercicio mejora la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa, tanto en individuos no-diabéticos como en diabéticos. Realmente el aumento de los transportadores de glucosa intracelulares (GLUT4) y de su correspondiente ARNm fue observado en el músculo esquelético de individuos sometidos a entrenamiento físico¹⁴⁶

La aplicación de medidas no farmacológicas así como de tratamientos farmacológicos emergentes pueden tener efectos beneficiosos en individuos con síndrome metabólico y diabetes mellitus por mejoría de la sensibilidad a la insulina y anomalías relacionadas, por lo que la identificación temprana de personas con síndrome metabólico y la implantación de estrategias terapéuticas apropiadas son necesarias para contener la nueva enfermedad cardiovascular epidémica relacionada con la diabetes.

¹⁴³ Manson JE, et al. Primary prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Prev Med* 10;172-184, 1994

¹⁴⁴ Helmrich SP, et al. Physical activity and reduced occurrence... *N Engl J Med* 325:147-152, 1991.

¹⁴⁵ Helmrich SP et al. *Op. cit*

¹⁴⁶ Dela F, et al. Physical training increases muscle GLUT4 protein and ARNm in patients with NIDDM. *Diabetes* 43:862-865, 1998.

B. MANIFESTACIONES ORALES EN NIÑOS CON RESISTENCIA A LA INSULINA.

1. CARIES.

La caries dentales una enfermedad multifactorial que implica una interacción entre los dientes, la saliva y la microflora oral como factores del huésped y la dieta como factor externo. La caries es una forma singular de infección en la cual se acumulan cepas específicas sobre la superficie del esmalte, donde elaboran productos ácidos y proteolíticos que desmineralizan la superficie y digieren su matriz orgánica. Una vez que ha tenido lugar la penetración del esmalte, el proceso patológico evolucionara a través de la dentina hasta la pulpa. Si el proceso no se detiene, el diente resulta destruido. La evolución dentro del diente puede ser interrumpida eliminando mecánicamente el tejido dentario infectado y sustituyéndolo por un material sintético adecuado que restaure la forma y la función normales del diente¹⁴⁷.

La caries dental se clasifica clínicamente en las formas *foveal* y *fisuraria*, *superficial lisa*, *cementaria* y *recurrente*. Además, la caries puede subclasificarse como *aguda* (exuberante) o *crónica*¹⁴⁸.

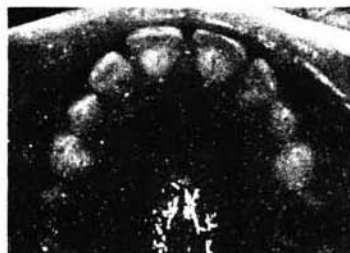
La bacteria responsable de la caries dental transforma los carbohidratos constituyentes de la dieta y del fluido crevicular. La dieta de los pacientes prediabéticos tiene poco efecto en la patogénesis de la caries dental. Se ha demostrado que las concentraciones elevadas de glucosa están presentes en la saliva y en el fluido crevicular en pacientes con resistencia a la insulina o diabetes en comparación con la población

¹⁴⁷ Shapp P. Op cit. pp 62

¹⁴⁸ Ib

El tratamiento tanto como la prevención de la obesidad se acompaña de la elaboración, por parte del nutriólogo, un plan de alimentación que contemple los requerimientos nutricionales seguros para su edad y sexo del general. Esto se ve complementado por el hecho de que el efecto buffer esta reducido debido a las relativamente bajas tasas de fluido salival

En los primeros años de vida del hombre, procesos como la erupción y la maduración dentaria, los cambios en la alimentación, la morfología de los dientes temporales o los hábitos higiénicos deben de ser tenidos en cuenta para comprender esta enfermedad.



2. ENFERMEDAD PERIODONTAL.

La resistencia a la insulina así como la diabetes en ambos tipos 1 y 2 han sido formalmente considerados como factores de riesgo de Periodontitis. Los pacientes adultos jóvenes, especialmente en aquellos en los que la enfermedad es de la larga duración, se ha encontrado que tienen más gingivitis y más bolsas profundas que los no diabéticos.

La periodontitis también progresa más rápidamente en pacientes poco controlados, y la edad más precoz de comienzo de la Diabetes Mellitus también es un factor de riesgo para una enfermedad más severa.

Los pacientes con resistencia a la insulina y los diabéticos mal controlados presentan niveles más altos de la enzima betaglucuronidasa en su fluido crevicular que los bien controlados.¹⁴⁸

Los estudios más extensos sobre la diabetes mellitus tipo 2 o resistencia a la insulina se han hecho entre la población de Gila River en Arizona donde la prevalencia de diabetes tipos 2 es alta. Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen notablemente elevado la pérdida de inserción, pérdida de hueso alveolar y de dientes. Con control sobre la edad, sexo e higiene oral, el incremento de riesgo de periodontitis destructiva diabetes mellitus tipo 2 fue 2.81% para la pérdida de inserción y 3,43% para la pérdida ósea.

Las manifestaciones bucales más frecuentes son las lesiones periodontales, la xerostomía, las infecciones candidiásicas y la caries¹⁴⁹. En ocasiones esta patología puede consistir en la primera manifestación de una Diabetes Mellitus, y también pueden indicar una descompensación metabólica en enfermos que están recibiendo tratamiento hipoglucemiante

¹⁴⁸ McDonald Ralph et al. Gingivitis y enfermedad Periodontal Odontología pediátrica y del adolescente, Mosby, 1995:435.

2.1 Gingivitis

Según la descripción de Løe, Listgarten y Terranova, las encías son la parte de la mucosa oral que recubre los alveolos dentales y las porciones cervicales de los dientes. Se dividen en encía libre y encía fija¹⁵⁰.

En general los tejidos gingivales tienen una ligera coloración rosada, si bien ésta depende de la complejión de la persona, del grosor del tejido y del grado de queratinización. Las superficies de las encías tienen un aspecto punteado, micronodulillar o de gránulos evidentes. Zepler describió que las encías del niño son con frecuencia más flácidas que las del adulto, y también que el tejido conjuntivo de la lámina propia es menos denso en los primeros¹⁵¹.

La gingivitis es una inflamación que afecta solamente los tejidos gingivales adyacentes a los dientes. Desde el punto de vista microscópico se caracteriza por un exudado inflamatorio, edema, cierto grado de destrucción de las fibras colágenas gingivales y por ulceración y proliferación del epitelio que limita con el diente y que lo une a la encía.

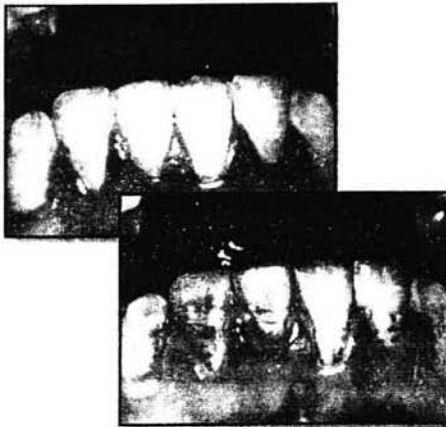
En la gingivitis se tiende a ser más frecuentes en paciente comprometidos sistémicamente como lo es en la resistencia a la insulina, donde es la primera manifestación clínicamente importante que se presenta y que sin el diagnóstico oportuno esto se puede desarrollarse en la enfermedad periodontal con lo cual es importante la indicación e insistencia de una buena técnica de cepillado para controlar esta enfermedad.

¹⁴⁹ Figueroa D. Diabetes Mellitus. En: Farreras P, Rozman C, eds. Medicina Interna, Vol II, 12^a. ed. Barcelona: Doyma, 1992; 1882-1920

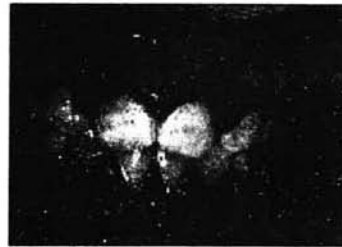
¹⁵⁰ Mac Donald op. Cit.

Entre los pacientes de igual edad con diabetes mellitus tipo 1 de larga duración y niveles similares de placa, aquellos con control metabólico más pobre tenían más pérdida de soporte y pérdida ósea que aquellos con mayor control.

Según McDonald define algunos datos que demuestran que la enfermedad periodontal inflamatoria es un problema de salud importante. Tanto la incidencia de la inflamación gingival leve en los niños, como el incremento de su gravedad en los adolescentes y adultos jóvenes; Si se deja evolucionar existirá una pérdida parcial o completa de la dentadura en las etapas media y final de la vida, señalando la gravedad del proceso.



Gingivitis con pastilla reveladora



Gingivitis con xerostomía

2.2 Periodontitis

En el ámbito estomatológico la patología más frecuente en el paciente con alteración en los niveles insulínicos es la periodontitis, que se manifiesta con las mismas características que en el paciente sano (gingivitis, pérdida ósea y formación de bolsas), salvo un dato que nos puede orientar sobre el origen de esta periodontitis y es la frecuencia con que debutan con abscesos periodontales^{152, 153}. Se ha observado que las infecciones bucales (abscesos periodontales o periapicales) afectados por la necesidad de insulina, es de tal forma que con un correcto mantenimiento periodontal las dosis de insulina requeridas son menores.

La patogenia de las lesiones periodontales se basa en los siguientes hechos:

- La microangiopatía diabética impide una respuesta tisular efectiva ante los estímulos irritativos, debido a la disminución del aporte vascular a los tejidos gingivales. La causa íntima se localiza en las células que conforman la pared endotelial, que presentan pequeñas erupciones con aumento de grosor de la membrana basal y depósito de mucopolisacáridos a este nivel, así como también puede haber cambios degenerativos en el interior de estas paredes vasculares¹⁵⁴.
- El incremento del nivel de glucosa en la saliva aumenta el sustrato bacteriano y por tanto facilita la formación de placa gingival¹⁵⁵.
- El aumento en la concentración de calcio en la saliva del paciente diabético favorece su precipitación y el desarrollo de cálculos supragingivales.

¹⁵² Vázquez Montoya JM, Delgado Martín E, Ramos Díaz F. Diabetes: Tipos, clínica, exploración y repercusiones orgánicas. En: Gallo Vallejo f, ed. Manual del residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Madrid: Laboratorios Beecham, 1993; 1295-1318.

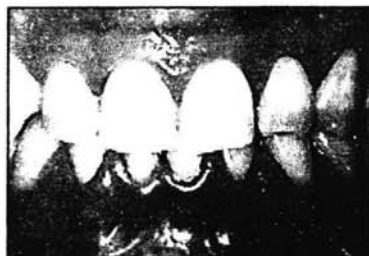
¹⁵³ Goday A. Epidemiología e impacto sociosanitario de la diabetes mellitus en España. Medicina Integral 1995; 26: 459-464

¹⁵⁴ WHO Study Group. Diabetes Mellitus. Technical report series. N° 727 Ginebra, 1985.

- La inhibición de los macrófagos y los neutrófilos con disminución de su función fagocítica, así como de la quimiotaxis y de la diapedesis, favorece el aumento del número de bacterias y por tanto también la formación de la placa bacteriana^{155, 156}.

Las alteraciones en el metabolismo del colágeno con la reducción de su síntesis, el aumento de la actividad de la colagenasa y la degradación del nuevo colágeno, desencadenan conjuntamente la afectación de las fibras periodontales. El control metabólico es un factor fundamental en el mantenimiento de la enfermedad periodontal entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2; se considera que la enfermedad periodontal puede afectar al control de la diabetes

Se encuentra una diferencia notable en la flora de diabéticos y no diabéticos. Además existen otros factores como cambios vasculares, síntesis de colágeno anormal y predisposición genética, mientras que el mecanismo por el que la diabetes exagera la destrucción periodontal no está completamente comprendido, la periodontitis puede ser considerada como una complicación de los dos tipos de diabetes mellitus. El pobre control de la diabetes mellitus exagera el riesgo aún más.



^{156, 155} Goday op. cit.

¹⁵⁷ Levy I Mizrahi I. Diabetes y embarazo. Medicina Integral 1988; 10: 439-498

3.CANDIDIASIS.

El género *Cándida* incluye ocho especies de hongos de los cuales *Cándida albicans* es con mucho el más prevalentes. *Candida albicans* puede presentarse en forma de levadura (espora), levadura con pseudohifas¹⁵⁸

La candidiasis oral es una infección por levadura de las membranas mucosas de la boca y la lengua, también conocido como Muguet oral o Candidiasis bucal, Sin embargo, cuando la resistencia a la infección es baja, el hongo puede crecer, manifestándose como lesiones blancas que pueden ser removidas fácilmente exponiendo una mucosa eritematosa en lesiones en la boca y la lengua

En el interior de la cavidad oral las infecciones por *Candida albicans* tienen lugar en la superficie de la mucosa, donde adoptan varias formas clínicas, algunas son blancas y se pueden eliminar fácilmente mediante raspado, mientras que en otras no. Algunas otras tienen un aspecto rojo brillante, lo cual se debe a atrofia y erosión del epitelio y a una intensa inflamación del tejido conjuntivo subyacente.

La candidiasis es el prototipo clásico de una infección oportunista. Se trata de un microorganismo comensal de la cavidad oral que se convierte en patógeno cuando existen los factores apropiados. Existen un gran número de factores que pueden predisponer al tejido oral al desarrollo de candidiasis:

¹⁵⁸ Sapp Philip J. Et al. Patología oral y maxilofacial contemporánea, Harcourt 1997;228

Factores que predisponen a los tejidos a la infección por *Cándida*¹⁵⁹.

Saliva ácida	Malnutrición/ malabsorción gastrointestinal
Xerostomía	Dietas ricas en Carbohidratos
Uso nocturno de dentaduras	Diabetes Mellitus
Individuos del grupo sanguíneo "O"	Infección por el VIH
Trastornos inmunológicos	Anomalías endocrinas
Terapéutica antibiótica	Displasia epitelial
Terapéutica esteroidea	Discrasias sanguíneas y malignidad
Deficiencias del hierro, ácido fólico y vitamínicas	Radio-quimioterapia
Tabaquismo importante	Vejez/Lactancia

La candidiasis bucal se observa comúnmente en lactantes y no se considera anormal en ellos a menos que dure mucho tiempo.; La *Candida albicans* también puede causar infección en la vagina, y al momento de nacer, el producto puede ser contaminado¹⁶⁰.

La candidiasis oral aparece como placas blandas de color blanquecino en el paladar y en la lengua. Debajo de este material blanquecino, se presenta enrojecimiento que puede sangrar y las lesiones pueden aumentar lentamente en número y tamaño¹⁶¹.

¹⁵⁹ Shapp. P. Op. cit.

¹⁶⁰ Garber GE. Treatment of oral *Candida* mucositis infections. *Drugs* 1994; 47:734-40

¹⁶¹ MacCarthy PL, Shkal G. Enfermedades de la mucosa bucal. Buenos Aires: El Ateneo, 1985:119-29

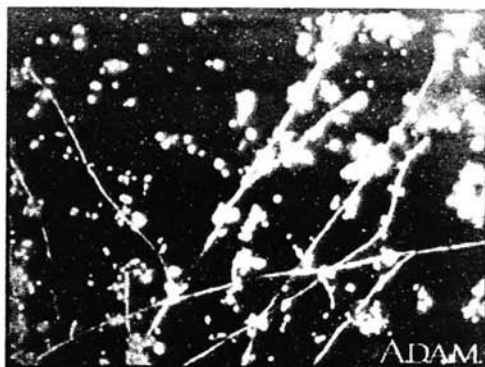


Foto electrónica de la cepa de *Cándida*¹⁶²

En la diabetes mellitus existe una predisposición a padecer candidiasis, independiente de los niveles de glucosa sanguínea¹⁶³. La *Cándida* coloniza la parte superficial de la submucosa, infiltrándola y extendiéndose en ella. Clínicamente da una sintomatología leve, generalmente en forma de quemazón en la faringe y mucosa oral que además están enrojecidas y en algunos casos presentan formaciones blanquecinas¹⁶⁴.

En la Diabetes mellitus descompensada es el trastorno metabólico que más predispone a la colonización por *Cándida*^{165, 166}

¹⁶² www.adam.org.mx

¹⁶³ Challacombe S.J. Immunologic aspects of oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78:202-10

¹⁶⁴ Bascones A, et al. Infecciones orofaciales, diagnóstico y tratamiento. Madrid: Avances, 1994:188-216.

¹⁶⁵ Lucas Tomás M. *Medicina Oral*, Barcelona Salvat, 1988; 82-4.

¹⁶⁶ Ciria M. *Candidiasis oral*. Trabajo final de licenciatura. Facultad de Odontología, Universidad de Barcelona, 1991-1992

4. GINGIVOESTOMATITIS HERPÉTICA

La mayoría de los pacientes con úlceras herpéticas pueden presentarse en personas sanas. En algunas personas comprometidas sistemáticamente, la presencia de lesiones crónicas de estomatitis herpética. En el caso de pacientes con alteraciones de mala absorción se presentan leves o, incluso, asintomáticos. Muchos pacientes relacionan los episodios ulcerosos con la ingesta de ciertos alimentos¹⁶⁷.

En los niños, la gingivoestomatitis herpética aguda tienen una evolución de 10-14 días¹⁶⁸.

El tratamiento se debe orientar al alivio de los síntomas agudos para mantener de este modo la ingestión de líquidos y alimentos

Las lesiones orales aparecen en episodios, con presencia de menos de cinco úlceras a la vez. Las úlceras se localizan en la mucosa glandular, respetando habitualmente las encías, el paladar duro y el dorso de la lengua. Las lesiones son redondas, pero pueden ser elípticas si se localizan en una cresta o pliegue lingual. Son pequeñas, con un diámetro de 0,5 mm a 1 cm, superficiales, con bordes marcados y crateriforme, y presentan una base blanco-amarillenta con un halo eritematoso en la mucosa circundante¹⁶⁹.

Las localizaciones más frecuentes de las lesiones son las superficies mucosas de los labios, paladar blando posterior y pilares anteriores¹⁷⁰.

¹⁶⁷ Budtz-Jørgensen E. Etiology, pathogenesis, therapy and prophylaxis of oral yeast infections. Acta Odontol Scand 1990;48:61-9.

¹⁶⁸ McDonald op. Cit. pp.435

¹⁶⁹ Medina JM, et al. Infecciones orales en pacientes con inmunodeficiencia local o sistémica. Rev Andal Odontostomatol 1996; 5:162-5

¹⁷⁰ McDoanld op. Cit.



A.

B.



*Estomatitis Herpética primaria aguda. Lesiones punteadas superficiales múltiples en la mucosa queratinizante y glandular; A. Labio superior, B, encla, C, Lengua¹⁷¹

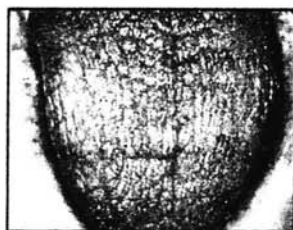
4. INFLAMACIÓN DE PAPILAS GUSTATIVAS

Es un agrandamiento asintomático frecuente en la diabetes moderada y severa y en los pacientes pobremente controlados. Este aumento de tamaño no inflamatorio de las glándulas salivales en diabéticos carece de etiología conocida aunque algunos autores lo atribuyen a una hiperplasia compensatoria al descenso tanto en los niveles de insulina, como del flujo salival. Otros autores relacionan este agrandamiento con la neuropatía periférica y con cambios histológicos inducidos por la hiperglucemia, apareciendo alteraciones en la membrana basal de los acinos parotídeos.

5. XEROSTOMÍA

Del griego *xerós*(seco) + *stóma* (boca) + *-ia* (gr.); La xerostomía es una sensación subjetiva, que en el paciente diabético está provocada por el aumento de la diuresis y disminución del volumen de líquido extracelular que produce hiposalia, pero también puede participar en su patogénesis la neuropatía diabética. Aunque hay una cierta evidencia de la disminución del flujo salival, estas observaciones no han sido universalmente confirmadas^{172, 173}. La xerostomía se suele acompañar de orodinia, alteraciones gustativas, sensación de quemazón y halitosis a acetona¹⁷⁴. Los signos más llamativos son el enrojecimiento y atrofia de la mucosa.

La xerostomía o reducción del flujo salivar se ha relacionado con la diabetes durante muchos años. Los pacientes que presentan deshidratación debida a una hiperglucemia severa padecen una reducción en su flujo salivar y altos grados de hiperglucemia pueden producir una sensación subjetiva de boca seca. La causa y la patología son normalmente multifactoriales. Otras causas de xerostomía como los medicamentos deben ser tomadas siempre cuenta.



¹⁷¹ Imágenes del Shapp. Op. cit.

¹⁷² Requena Caballero L, Martín Moreno L. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. JANO 1991; 950: 77-94.

¹⁷³ Murrah VA. Diabetes mellitus and associated oral manifestations: a review. J Oral Pathol 1985; 14: 271-8.

¹⁷⁴ Gándara Rey JM, Diz Dios P. Asistencia odontológica en pacientes con patología endocrina. El paciente diabético. En: Bullón Fernández P, Machuca Portillo G, eds. La

7. TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO EN PACIENTES CON RESISTENCIA A LA INSULINA

En el tratamiento odontológico del paciente con resistencia a la insulina, y diabetes franca no hay básicamente diferencias con el realizado en el resto de pacientes, concurren una serie de factores que pueden provocar la pérdida del control metabólico, produciendo una descompensación del paciente y por tanto la posible aparición de complicaciones no deseables¹⁷⁵.

Estos factores son:

- **Dolor.** El uso de anestesia en odontología es fundamental para evitarlo. En la actualidad está muy extendido el uso de anestésicos dentales con vasoconstrictor, ya que, además de un efecto anestésico más eficaz y prolongando, disminuye el flujo sanguíneo local. Los vasoconstrictores se oponen directamente a la acción de la insulina, circunstancia, que en muy raras ocasiones, puede producir una hiperglucemia importante
- **Estrés.** Éste puede provocar un aumento de los requerimientos de insulina de forma que el diabético pueda desarrollar una hiperglucemia. Sería aconsejable las citas sin demoras e incluso la utilización de ansiolíticos en las horas previas a la intervención.
- **Susceptibilidad a las infecciones.** Los pacientes diabéticos tienen mayor susceptibilidad para las infecciones, de ahí que hay que tener en cuenta:

→ Cualquier infección hay que tratarla enérgicamente.

→ Cobertura antibiótica. Si no hay evidencias de infección activa, no es necesario establecer profilaxis antibiótica. No obstante, según el tipo de

¹⁷⁵ Atención odontológica en pacientes médicamente comprometidos. Madrid: Laboratorios Normon, 1996; 477-514

intervención y el grado de control de la diabetes, para evitar complicaciones es recomendable la instauración de cobertura antibiótica preoperatoria y, sobre todo, postoperatoria.

- Retardo en la cicatrización de las heridas. Esta cicatrización comprometida en el diabético puede ser debida a una alteración en la actividad celular con una menor síntesis de colágeno por parte de los fibroblastos y a un aumento en la actividad de la colagenasa..

7.1 Educación para la salud

1. Informar al paciente del aumento de riesgo de enfermedad periodontal y su asociación con el mal control glucémico.
2. Explicar que la enfermedad periodontal y otras infecciones orales pueden dificultar su control
3. Explicar como la placa dental contribuye a la enfermedad periodontal. Informar como pueden contribuir a evitarla con un cepillado adecuado al menos dos veces al día. Explicar las medidas para una correcta higiene dental, como se realiza un cepillado correcto y con qué frecuencia. Así como el uso de la seda dental y su frecuencia. Informar de las características ideales de un buen cepillo de dientes y cada cuánto tiempo debe cambiarse.
4. Motivar a los pacientes para un adecuado cuidado de dientes y encías
5. Recomendar al paciente revisión periódica por el dentista (al menos 2 vez al año)
6. Advertir al paciente sobre la importancia de que informen al dentista sobre su diabetes.

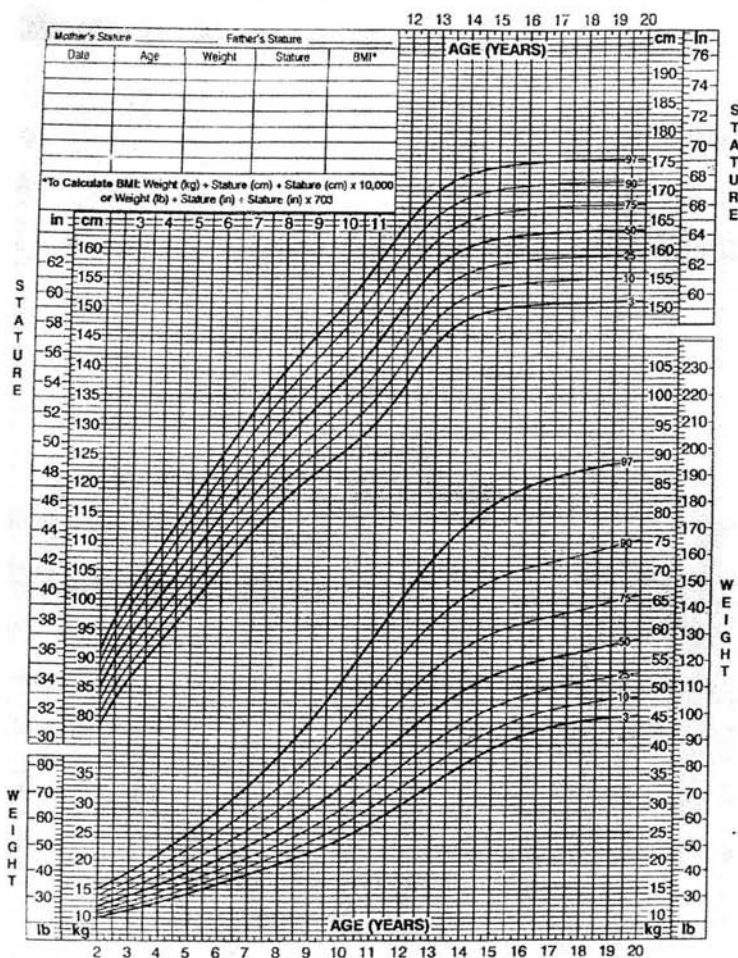
C. CONCLUSIÓN.

La alteración metabólica llamada Resistencia a la Insulina o Síndrome Metabólico esta implicada directamente con la obesidad infantil que hoy en día es más frecuente en nuestros niños y jóvenes debido a la comida rápida alta en carbohidratos, siendo muy agradable para su consumo, dejando a un lado una dieta bien balanceada, favoreciendo el desarrollo de signos clínicos los cuales si no se detecta y se dejan pasar por alto ponen a el niño en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus en cuestión de poco.

A modo de conclusión, es tarea fundamental de los profesionales de la salud, y en especial el odontólogo de atención primaria, detectar esas manifestaciones clínicas orales y físicas (sobrepeso y acantosis nigrians), para poder hacer conscientes a los padres del riesgo que corren sus hijos de desarrollar una enfermedad sistémica, al mismo tiempo poderlos canalizar a un médico especialista que le pueda facilitar su atención para que nosotros podamos instruir al paciente pediátrico con Resistencia a la Insulina a que mantenga su medicación, sus hábitos dietéticos, su autoanálisis y autocontrol, así como la importancia que tienen el cuidado y limpieza de sus estructuras periodontales y dentales durante el transcurso de su vida. Con estas premisas, se evitarán riesgos y complicaciones tanto metabólicas como odontológicas consiguiendo que el tratamiento dental del paciente prediabético se realice con seguridad y éxito, retrasando primordialmente la aparición de Diabetes Mellitus.

2 to 20 years: Girls
Stature-for-age and Weight-for-age percentiles

NAME _____ RECORD # _____



Published May 30, 2000 (modified 11/21/00).
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with
the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Tabla de medición de mujeres de 2 a 20 años, con relación a estatura y peso de acuerdo a la edad medida en porcentiles.

▪ Reporte clínico

La paciente es del sexo femenino con edad de 13 años, con un peso 80.200 Kg., estatura de 1.58cm, en los estudios de laboratorio realizados (Quest Diagnostics) el día 2 de febrero del 2004, nos indican un aumento de glucosa en sangre en ayuno de 108 mg/dl, en los triglicéridos de 819.8 (normal 150mg), así como el colesterol HDL en 44.0

El diagnóstico de esta paciente fue que debido a que los índices de laboratorio, se encuentran elevados en glucosa, triglicérido, colesterol y la obesidad nos indican que el paciente presente el síndrome de resistencia a la insulina. Por lo tanto es remitido por el Hospital General de México a la interconsulta dental para la revisión de su salud bucal.



Características Faciales



Acanthosis Nigricans en cuello

En la observación clínica se observa un notable sobrepeso junto con una talla elevada para su edad, así como una mancha en el cuello, definida como acanthosis nigricans presente nada más es esta zona.

En la exploración de la cavidad oral, se diagnosticó una gingivitis, junto con acumulo de sarro en la zona de incisivos centrales inferiores por su cara lingual, así como la presencia de placa dentobacteriana.

El tratamiento que se aplicó fue la realización de un control de placa dentobacteriana, junto con la realización de una profilaxis y la eliminación del sarro, posteriormente se le da una técnica de cepillado



Lengua saborral



Gingivitis



Afta en el labio inferior

BIBLIOGRAFÍA

Adami GF, Ravera G. Metabolic syndrome in severely obese patients. *Obes Surg* 2001; 11: 543-5.

Aguilar, et al. Prevalence of metabolic syndrome...Nation-wide Survey in México, *Diabetes* 2002;51 (Supl 2) A218

Anderson PJ, Chitchley JA. Factor analysis of the metabolic syndrome: Obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J. Obes Relat Metab Disord* 2001;25(12):1782-8.

Anderson RL, et al. Cefalu W for the IRAS: Exploration of simple insulin sensitivity measures derived... *Am J. Epidemiol* 1995;142:724-32.

Aschner Pablo, Concepto y epidemiología del Síndrome Metabólico, Curso Latinoamericano sobre Diabetes y Síndrome Metabólico para Clínicos, 2003;1:15.

Bar RS; Harrison LC, Muggeo M, Gorden P, Kahn CR, Roth J. Regulation of insulin receptors in normal and abnormal physiology in humans. - *Advances in Internal Medicine*, 1979, 24:23-52.

Bascones A, et al. Infecciones orofaciales, diagnostico y tratamiento. Madrid: Avances, 1994:188-216.

Bergman R, Ider Y, Bowden C, Cobelli C, Quantitative estimation of insulin sensitivity, *Am J Physiol* 1979;236:E667-E677t.

ESTA TESIS NO SALIÓ
DE LA BIBLIOTECA

Budtz-Jørgensen E. Etiology, pathogenesis, terapy and prophylaxis of oral yearst infections. Acta Odontol Scand 1990;48:61-9.

Caumo A, et al. Is the minimal model too minimal? Diabetologia 1996;39:997-1000.

Cusi K. Rol de la resistencia a la insulina en la patogenia de la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. Diabetes Care 1999;Suplemento de la edición en español:S8-14.

Consensus syatement. Posprandial blood glucose. American Diabetes Association. Diabetes Care 2001 24:775-8

Conh G, Valdes G. Pathophysiology and treatment of the dyslipidemia of insulin resistance. Curr Cardiol Rep 2001; 3 : 416-23.

Crook, ED. The genetics of human hypertension. Semin Nephrol 2002; 22:27-34.

Cruz PD Jr, Hud JA Jr. Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. Journal of Investigative Dermatology, 1992 Jun, 98(6 Suppl):82S-85S.

Challacombe SJ. Inmunologic aspectas of oral candidiasis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;78:202-10

Childhood Obesity and CVD risk, Nutrition Close Volume 19- Number 1,
Spring 2002

Chu NF, Spiegelman D. Plasma insulin, leptin and soluble TNF receptors
levels in relation to obesity-related atherogenic ... Atherosclerosis
2001;157: 495-503.

Davidson MB. Clinical implications of insulin resistance syndromes see
comments, Am J Med 1995;99(4):420-6.

Dela F, et al. Physical training increases muscle GLUT4 protein and ARNm in
patients with NIDDM. Diabetes 43:862-865, 1998

DeFronzo RA, Tobin JD, et al, Glucose clamp technique: a method for
quantifying insulin secretion and resistance. Am J. Physiol
1979;237:E214-E223.

Deckelbanm RJ, Williams CL. Childhood obesity: the health issue. Obes Rev
2001; 9:Suppl 4:239S-243S.

Dinneen F. The posprandial state: Mechanism of glucose intolerance,
Diabetic Medicine 1997;14:s19-24.

Endocrine Practice 2003;1:3-5.

Erkelens DW. Insulin resistance syndrome and type 2 diabetes mellitus. Am J
Cardiol 2001;11:88 (7B):38j-42j.

Executive summary of the Third Report of ... JAMA 2001;285:2486-97.

Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. Proc Nutr Soc 2001; 60:375-80.

Ferrannini E, Haffner SM, Mirchell BD et al. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome, Diabetologia 1991;34:422.

Feskens EJM, Loeber JG, Krombout D, Diet and physical activity on determinant of hyperinsulinemia: the Zutphen Elderly Study: 140:350;360,1994.

Field JB, Johnson P, Herring B: Insulin-resistant diabetes associated with increased endogenous plasma insulin followed by complete remission. J Clin Invest 1961;40:1672-1683.

Figuroa D. Diabetes Mellitus. En: Ferreras P, Rozman C, eds. Medicina Intema, Vol II, 12ª. ed. Barcelona: Doyma, 1992; 1882-1920

Ford ES, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third national health and nutrition examination survey, JAMA 2002;287:356-59.

Fruehwald E, Schultes B. Hiperinsulinemia causes activation on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in humans, Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25 Suppl 1:538-40.

Garber GE. Treatment of oral Candida mucositis infections. Drugs 1994; 7:734-40.

Gándara Rey JM, Diaz Dios P. Asistencia odontológica en pacientes con patología endocrina. El paciente diabético. En: Bullón Fernández P,

Machuca Portillo G, eds. La Atención odontológica en pacientes médicamente comprometidos. Madrid: Laboratorios Normon, 1996; 477-514

Goday A. Epidemiología e impacto socio-sanitario de la diabetes mellitus en España. Medicina Integral 1995; 26: 459-464

González, Alexanderson, Consenso Mexicano de resistencia a la Insulina y SM. Rev Mex Cardiol 1999;10(1)3-18.

González Chávez, Lavalle González, Ríos González, Síndrome Metabólico y Cardiovascular y resistencia a la Insulina. Escuela de Medicina, Intersistemas, Bayer; 1º Edición, 2004.

Haffner SM, Mykkänen L, et al. Insulin resistant prediabetic subjects have more atherosogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects. Circulation 200;101:975-80.

Haller H. Postprandial glucose and vascular disease. Diabetic Medicine 1997;14:S50-6.

Hanson RL. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies, Am J Epidemiol 2000;151:198.

Harrel Joanne S., Reunión Anual de la Asociación del Corazón, University Carolina of Norte.

Helmrich SP, et al. Physical activity and reduced occurrence... N Engl J Med 325:147-152, 1991.

Herano Y, Ohgaju S, Hidaka H, et al. Glucose insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity, J. Clin Endocrinol Metab 1977;45:1124.

Howard G, Bergman R, Wagenknecht LE, Haffner SM, Savage PJ, Saad MF, Laws A, D'Agostino RB Jr. Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the "minimal model". Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. Ann Epidemiol 1998;8(6):358-69.

Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators [see comments]. Circulation, 1996, May 15, 93(10): 1809- 17.

Isomaa B, Alilimgren P, et al: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome, Diab care 2001;24:683-89.

Isomaa B, Henricsson M. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with II diabetes. Diabetología 2001; 44:1148-54.

Kaplan NM, The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, Hypertriglyceridemia and hypertension, Arch Intern Med 1989;149:1520.

Lucas Tomás M. Medicina Oral, Barcelona Salvat, 1988; 82-4.

- Lempiainen P, Mykkanen L, Pyorala K, et al. Insulin resistance syndrome predicts coronary Heart disease events in elderly nondiabetic men. Circulation 1999;100:123-28.
- Levy Mizrahi I. Diabetes y embarazo. Medicina Integral 1988; 10: 439-498.
- Shapp Philip J. Et al. Patología oral y maxilofacial contemporánea, Harcourt 1997;1° ed, pp.228.
- Lin Y, Rajala MW. Hyperglycemia induced production of acute phase reactants in adipose tissue. J Biol Chem 2001; 276 : 42077-83.
- Lindblad U, Langer RD, Wingard DL, et al. Metabolic syndrome AND Ischemic heart disease in elderly men and women. Am J Epidemiol 2001;153:481-89.
- Manson JE, et al. Primary prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J. Prev Med 10;172-184, 1994
- Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study, 1992;340:925-929.
- Marshall JA, Hamman RF, Baxter J. High-fat, low carbohydrate diet and the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus: The San Luis Valley diabetes study. Am j Epidemiol 134:590-603,1991.
- Mathews DR, Hosker J. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentraion in man, Diabetología 1985;28:412-9.

- Medina JM, et al. Infecciones orales en pacientes con inmunodeficiencia local o sistémica. Rev Andal Odontostomatol 1996; 5;162-5
- Mei Z, Scanlon KS, Grummer-Strawn LM, Freedman DS, Yip R, Trowbridge FL. Increasing prevalence of overweight among US low-income preschool children: the Centers for Disease Control and Prevention pediatric nutrition surveillance, 1983 to 1995. Pediatrics, 1998 Jan, 101(1):E12
- Modan M, Halkin H, Almong Sholmo, Lusky A, Shell M. Hyperinsulinemia a link between hypertension, obesity and glucosa intolerance. *J. Clin Investig*, 1995;75:809.
- Moller DE, Flier JS. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications, New England Journal of Medicine, 1991 Sep 26, 325(13):938-48.
- Muller-Wieland D, Knebel B. Insulin-regulated transcription factors: molecular link between insulin resistance and cardiovascular risk factors. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25 Suppl 1:S35-7.
- MacCarthy PL, Shkal G. Enfermedades de la mucosa bucal. Buenos Aires: El Ateneo, 1985:119-29.
- McDonald Ralph et al. Gingivitis y enfermedad Periodontal Odontología pediátrica y del adolescente, Mosby, 1995;435.
- MacGregor GA, et al. Double-blind randomized croover trial of moderaste sodium restriction in essential hypertension. Lancet I.351-354, 1982.

Murrah VA. Diabetes mellitus and associated oral manifestations: a review.
J Oral Pathol 1985; 14: 271-8.

Pacy PJ, et al. Comparison of the hypotensive and metabolic effects of
bendrofluazide therapy...J. Hypertens 2: 215-220.

Puska P, et al. Controlled randomized trial of the effect of dietary fat in
blood pressure. Lancet ii:1-5, 1983.

Ranjana Sinha, M.D., Prevalence of Impaired Glucose Tolerance among
Children and Adolescents with Marked Obesity, N Engl J. Med 2001,
346:802-810.

Reaven, GM, Banting. Lecture 1988: Role of insulin resistance in human
disease, Diabetes 1988;37:1095-1607.

Requena Caballero L, Martín Moreno L. Manifestaciones cutáneas de la
diabetes mellitus. JANO 1991; 950: 77-94.

Saint Mary's Health Network, Syndrome metabolic, [www. health-news-and
-information.com](http://www.health-news-and-information.com).

Schmidt MI, et al. A metabolic syndrome in whites and African-americans,
Diab Care 1996;19:414:18.

Schwartz RA. Acanthosis nigricans. J Am Acad Dermatol 1994;31(1):1-19;
quiz 20-2.

Shulman et al., Mechanism of free fatty acid induced insulin resistance in
humans. J Clin Invest 1996;97:2859-65.

Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose among children and adolescents with marked obesity. N Engl Med. 2002;346:802-810.

Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, Bosma AM, Keenan BS, Nagamani M. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. Clinical Pediatrics, 1998 Feb, 37(2):73-9

The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. CDC Diabetes Cost Effectiveness Study Group, Centers for Disease Control and Prevention, published erratum appears in JAMA 1999 Jan 27;281(4):325, JAMA 1998;280(20):1757-63.

Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on the Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment panel III). Executive summary, NIH Publication, May 2001:01-3670.

Tooke J. The association between insulin resistance and endotheliopathy. Diabetes Obes Metab 1999; Suppl 1:S17-22

Tsunehara CH, Leonetti DL, Fujimoto, Diet of second-generation Japanese- American men with and without non insulin-dependent diabetes mellitus. Am j Clin Nutr 52:731-738.

Ueno H. Blood flow regulates the development of vascular hypertrophy, smooth muscle cell proliferation, and endothelial cell oxide synthase in hipertensión. Hypertension 2002;36:89-93.

- Ungir H. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. Diabetes 1995;44:863-9.
- Vega GL. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. Am Heart J 2001; 142 : 1108-16.
- Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, et al, Show glucose removal rate and hiperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. Ann Intern Med 1990;113:909-915.
- WHO consultation: Definition, diaagnosis and classification of diabetes, WHO/NCD/NCS/99,2:33.
- WHO Study Group. Diabetes Mellitus. Technical report series. N° 727 Ginebra, 1985.
- Zamora-Gonzalez, Yamamoto-Kimura, et al: Clustering of metabolic disorders and Hyperinsulinemia in Mexico City. Int J Obe Relat Metab Disord 1996; 20:311-8.
- Zimmet P, Dowse G, Finch C, et al, The epidemiology and natural history of NIDDM leson from the South Pacific. Diab Metab 1990;3:15
- Zimmet Alberti, Definitions, diagnosis and classificaation... Diabetes Medicine 1988;15:539-553.