

Avances en Ciencia, Salud y Medicina

Órgano Oficial de Difusión de los Servicios de Salud de Oaxaca

Enero - Marzo 2021

Vol. 8 Núm. 1

Modulación de los índices de resistencia a la insulina e índice aterogénico del plasma posterior al tratamiento con ácidos grasos omega 3.

Mayoral-Andrade Gabriel,^{1,2} Pérez-Campos Eduardo,^{2,3} Majluf-Cruz Abraham,⁴ Pérez-Campos Mayoral Laura,^{1,2} Vásquez-Martínez Gabriela.³

¹Centro de Investigación Médica UNAM-UABJO Medicina, Oaxaca, México.

²Laboratorio de Patología Clínica "Dr. Eduardo Pérez Ortega", Oaxaca, México.

³Departamento de Bioquímica e Inmunología, ITO-UNAM, Oaxaca, México.

⁴Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS, Ciudad de México.

Correspondencia:

Mtra. Gabriela Vásquez Martínez.
Centro de Investigación Médica UNAM-UABJO Medicina.
Ignacio Zaragoza No. 213.
Col. Centro, Código Postal 68000.
Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México.

Teléfono: 951 203 5136

Correo-e: gabrielavasquezmartinez@gmail.com

Detalles de Artículo

Recibido: : 10-septiembre-2020

Aceptado: 5-diciembre-2020

Como citar este artículo:

Mayoral-Andrade G, Pérez-Campos E, Majluf-Cruz A, Pérez-Campos Mayoral L, Vásquez-Martínez G. Modulación de los índices de resistencia a la insulina e índice aterogénico del plasma posterior al tratamiento con ácidos grasos omega 3.. Oaxaca. *Avan C Salud Med* 2021; 8 (1):3-7.

Modulation of insulin resistance indices and plasma atherogenic index after treatment with omega 3 fatty acids.

Abstract

Introduction: Genetics, obesity and the metabolic syndrome are the main risk factors in the development of insulin resistance (IR). IR is associated with diabetes mellitus 2, obesity and cardiovascular diseases, among others. Our aim was to reduce insulin resistance by treatment with low doses of polyunsaturated fatty acids (PUFAs, 300 mg/day) in people diagnosed with IR.

Material and Methods: 20 subjects between 18 and 60 years were studied. 14 subjects had grade 1 obesity and 6 people had grade 2 obesity. Acanthosis nigrans was found in 10 subjects. Glucose, cholesterol, triglycerides, and insulin levels were measured. The HOMA, QUICKI indexes and the atherogenic index of plasma were calculated. Two samples were taken, before administration of PUFAs and 8 days after the administration of PUFAs.

Results: Reduced triglycerides ($p=0,0001$), glucose ($p=0,0040$), and insulin ($p=0,0295$) levels were found, also the HOMA ($p=0,0085$) and the QUICKI index ($p=0,0081$), and the atherogenic index of plasma ($p=0,002$) were significantly different.

Conclusions: Insulin resistance indices ameliorated with low doses of PFA by oral administration, also triglycerides and the atherogenic index of plasma were diminished significantly.

Keywords: Atherogenic Index, Insulin Resistance, Omega Fatty Acids.

Resumen

Introducción: La genética, la obesidad y el síndrome metabólico son los principales factores de riesgo en el desarrollo de resistencia a la insulina (RI). La RI está asociada con diabetes mellitus 2, obesidad, enfermedades cardiovasculares, entre otras. Nuestro objetivo fue reducir la resistencia a la insulina mediante el tratamiento con dosis bajas de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI, 300 mg/día) en personas con diagnóstico de RI.

Material y Métodos: Se estudiaron 20 sujetos de entre 18 y 60 años. 14 pacientes tenían obesidad grado 1 y 6 personas obesidad grado 2. La mitad de los pacientes presentaban Acantosis nigrans. Se tomaron muestras sanguíneas en ayunas para cuantificar glucosa, colesterol, triglicéridos e insulina. Calculamos los índices HOMA, QUICKI y el índice aterogénico del plasma. Tomamos dos muestras sanguíneas, antes de la administración de AGPI y 8 días posteriores a la administración de AGPI.

Resultados: Posterior a la ingesta AGPI, se encontraron niveles reducidos de triglicéridos ($p=0,0001$), glucosa ($p=0,0040$) e insulina ($p=0,0295$), también el índice HOMA ($p=0,0085$), QUICKI ($p=0,0081$) e índice aterogénico del plasma ($p=0,002$) fueron significativamente diferentes al grupo pre-ingesta de AGPI.

Conclusiones: Los índices de resistencia a la insulina mejoraron posterior a la ingesta a dosis bajas de AGPI, también disminuyeron significativamente los triglicéridos y el índice aterogénico del plasma.

Palabras clave: Índice Aterogénico, Resistencia a la Insulina, Ácidos Grasos Omega.

Introducción

La obesidad, el síndrome metabólico, síndrome de ovarios poliquísticos, así como la deficiencia de algunos esfingolípidos por parte de los adipocitos, son entre otras patologías los principales factores de riesgo para desarrollar resistencia a la insulina (RI).^{1,2}

La obesidad es un problema de salud pública en países en vías de desarrollo y su asociación con alteraciones en los lípidos,³ con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y con enfermedades cardiovasculares también sigue en ascenso. El riesgo de síndrome de muerte súbita es 3 veces mayor en personas obesas; la posibilidad de que estos pacientes desarrollen DM2 es 93 veces mayor cuando el índice de masa corporal (IMC) supera los 35 kg/m². La obesidad tiene una estrecha relación con la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y la hipertensión sistémica.⁴ La resistencia a la insulina precede a la DM2 y es un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas.⁵

La RI es una alteración de la sensibilidad en los tejidos a la insulina, caracterizado por una disminución de la captación de glucosa por las células musculares y el tejido adiposo, disminución de la producción de glucógeno hepático y el aumento de la producción de glucosa hepática.⁶

El índice de HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), es un índice indirecto de resistencia insulínica, que se deriva de la interacción entre la función de las células β y la sensibilidad a la insulina en un modelo matemático que utiliza las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas; el índice HOMA se evalúa mediante la aplicación de un clamp hiperinsulinémico-euglicémico; este índice sigue siendo un buen marcador predictivo

para el diagnóstico de RI, aunque algunos estudios proponen que la cuantificación de resistina sérica pudiera complementar al índice HOMA.⁷ En algunas publicaciones, se ha comprobado que en personas con un índice de masa corporal normal el HOMA se encuentra por debajo de 4,⁸ aunque este valor puede variar según la etnia y la edad; se ha observado que sujetos por debajo de 4 en el HOMA no desarrollan DM2.⁹ El índice Quicki (Quantitative Insulin Sensitivity Index), se basa en un modelo logarítmico calculado a partir de las concentraciones de glucosa e insulina.¹⁰

El índice aterogénico en plasma relaciona las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad íntimamente ligados. El índice aterogénico del plasma se correlaciona con la presencia de factores de riesgo para la aterosclerosis.^{11,12} La relación cintura-cadera ha demostrado ser predictor de la enfermedad coronaria en sujetos obesos.¹³

Los efectos protectores de los ácidos grasos poliinsaturados han sido estudiados en varias enfermedades, como la cardiopatía, que es una de las principales causas de mortalidad en los países en desarrollo. El ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), se encuentran en los aceites de pescado, principalmente peces azules. La administración de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en pacientes obesos con diabetes mellitus ha sido ampliamente estudiado. Los AGPI pueden tener un efecto beneficioso sobre la prevención en el desarrollo de la diabetes a través de diferentes mecanismos; uno de ellos está relacionado con la capacidad de actuar como ligandos de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR, peroxisome proliferator). Esto estimula la diferenciación de preadipocitos en adipocitos, lo que genera un aumento de los receptores de insulina en las células reduciendo así la resistencia a la insulina.

En consideración a lo anterior, proponemos que el grado de resistencia a la insulina medido por el HOMA y el QUICKI mejora con la administración de ácidos grasos poliinsaturados en pacientes con resistencia a la insulina.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio experimental, prospectivo y longitudinal, en el que se admitieron a 20 sujetos entre los 18 y 60 años, con resistencia a la insulina que fue confirmada por índices resistentes a la insulina, con un IMC superior a 25 kg/m². Se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, peso corporal, relación cintura-cadera, presión arterial sistólica y diastólica e hiperpigmentación cutánea en pliegues (acantosis nigricans). Se excluyeron los sujetos clasificados como fumadores positivos, mujeres embarazadas, personas hipersensibles al aceite de salmón, diabéticos y aquellos que se negaron a participar en el estudio o que no firmaron la carta de consentimiento. Durante 8 días a todos los sujetos se les administró una cápsula al día de Salmon Oil 1000 de GNC conteniendo cada cápsula EPA 110 mg, y DHA 100 mg. El estudio fue aprobado por el Comité de Doctorado de la Facultad de Medicina de la UABJO, Oaxaca México y realizado en el Laboratorio de Patología Clínica Dr. Eduardo Pérez Ortega. Los analitos investigados incluyeron glucosa, colesterol y triglicéridos (Vitros DT60 Johnson y Johnson Company) e insulina por quimioluminiscencia (Immulite 1000, Siemens). Para calcular los índices de resistencia a la insulina se utilizaron las siguientes fórmulas:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina plasmática en ayunas } (\mu\text{U} / \text{ml}) * \text{glucosa plasmática en ayunas (mmol / L)}] / 22,5.$$

El índice aterogénico del plasma se calculó mediante $\text{AIP} = \text{Log} (\text{TG} / \text{HDL-C})$. Para los datos se utilizó una prueba t y las mediciones de tendencia central se obtuvieron mediante el programa estadístico GraphPad Prism 5.02, ©GraphPad Software, Inc. Versión 5.0.2.

Resultados

Las características demográficas se muestran en la tabla 1. Catorce sujetos tenían obesidad grado 1 y seis sujetos presentaron obesidad grado 2. En la tabla 2, se muestran los analitos pre y post-tratamiento con ácidos grasos omega 3. No se modificaron el IMC previo y posterior al tratamiento,

Tabla 1. Características demográficas del universo de pacientes

Género (f/m)	12/8
Edad (años)	38 ± 6
Peso Corporal (kg)	50 ± 12
Índice cintura-cadera	1.2 ± 0.5
Presión arterial sistólica/diastólica (mmHg)	139/89 ± 20/10
Pacientes con Acantosis nigricans	10

f: femenino, m: masculino.

Tabla 2. Analitos pre y post tratamiento con ácidos grasos omega 3

Analito	Pre-tratamiento Media (Std)	Post-tratamiento Media (Std)	p
Glucosa mg/dl	81,93 (15,70)	69,64 (9,90)	0,0040
Triglicéridos mg/dl	179,9 (89,34)	130,2 (65,38)	0,0001
Insulina $\mu\text{U}/\text{Ml}$	65,21 (116,2)	30,70 (36,70)	0,0295
Colesterol mg/dl	212,6 (30,71)	203,8 (29,91)	0,2958
Índice HOMA	14,96 (29,30)	5,59 (7,52)	0,0085
Índice QUICKI	0,302 (0,040)	0,322 (0,038)	0,0081
AIP	0,301 (0,10)	0,087 (0,04)	0,002

AIP: índice aterogénico en plasma, HOMA: Homeostasis Model Assessment, QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, Std: desviación estándar. $p \leq 0.01$ =diferencia altamente significativa, $p \leq 0.05$ =diferencia significativa. $p \geq 0.05$ =no hay diferencia significativa.

la relación cintura-cadera o la presión arterial sistólica y diastólica. Los efectos colaterales que se presentaron fueron cefalea en dos pacientes (10%) y eructos por dispepsia en tres de los pacientes (15%).

Discusión

La reducción de insulina, triglicéridos, glucosa y modificación de los índices de resistencia a la insulina sugiere que el tratamiento con AGPI no solo reduce la insulina y algunos lípidos, sino que también reduce el índice aterogénico plasmático como se demostró en este estudio. Nuestros resultados son semejantes a los encontrados en diversos estudios,^{14,15} aunque en el nuestro la disminución de estos analitos se logró con la mitad de la dosis de AGPI que se utilizaron en los otros ensayos. Los AGPI también mejoran algunas de las consecuencias de la obesidad como lo es, la hipertensión y la dislipidemia, según lo encontrado en diferentes estudios, así como también mejora el síndrome metabólico.¹⁶

En este estudio observamos que la relación cintura-cadera en pacientes que ingirieron AGPI a pesar del tratamiento persistió; esto posiblemente por la cantidad y el tiempo de ingesta de AGPI administrado o pudiera significar que sigue siendo un factor de riesgo para enfermedades coronarias.

El cambio de las características macroscópicas de la piel, como lo es oscurecimiento en los pliegues dérmicos con aspecto aterciopelado (acantosis nigricans) es un marcador independiente de la resistencia a la insulina^{17,18} y se ha relacionado con la obesidad. En 10 sujetos de la población aquí estudiada que presentaban acantosis nigricans, a pesar de la reducción de los índices de resistencia a la insulina posterior a la ingesta de AGPI estas lesiones persistieron; debido posiblemente que la

acantosis nigricans aparece en sujetos con índice de masa corporal elevada y a la gran prevalencia de polimorfismos genéticos B2ADR y B3ADR¹⁹ y estos tienen correlaciones genéticas aditivas con la diabetes tipo 2.²⁰

El modelo de evaluación para la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y el índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI), son herramientas sólidas en la evaluación en la sensibilidad a la insulina,²¹ y han sido utilizados en estudios de sujetos obesos, desplazando a la técnica de clamp.²² Los modelos descritos, anteriormente utilizados para identificar resistencia a la insulina no distinguen entre la sensibilidad a la insulina hepática o periférica. La relación entre las concentraciones de estos analitos simplemente refleja el equilibrio entre la utilización de glucosa hepática y la secreción de insulina; que se mantiene por la retroalimentación entre la célula β y el hígado.²³ Sin embargo, ambos modelos son útiles para estudiar los sujetos con obesidad.

La ingesta de AGPI no sólo reduce la resistencia a la insulina, también produce cambios en las variables hemostáticas;²⁴ comparado el tratamiento con metformina y AGPIs en adolescentes con resistencia a la insulina en los dos grupos mejoraron el HOMA y Quicki pero el grupo de metformina no modificó los niveles de triglicéridos; cosa que con la ingesta de AGPIs si se logró este objetivo.^{25,26}

En conclusión, la suplementación con AGPIs podría mejorar algunas de las características del síndrome metabólico asociadas con la obesidad tales como resistencia a la insulina e índice aterogénico del plasma. Son necesarios otros ensayos clínicos con diferentes dosis y otros AGPI, en grupos de pacientes obesos con acantosis nigricans y con solo obesidad, con el objetivo de reducir los factores de riesgo metabólico.

Referencias bibliográficas

- Cannarella R, Condorelli RA, Mongioi LM, La Vignera S, Calogero AE. Does a male polycystic ovarian syndrome equivalent exist? *J Endocrinol Invest.* 2018; 41 (1): 49-57.
- Lee SY, Lee HY, Song JH, Kim GT, Jeon S, Song YJ, et al. Adipocyte-Specific Deficiency of de novo Sphingolipid Biosynthesis Leads to Lipodystrophy and Insulin Resistance. *Diabetes.* 2017; 66 (10): 2596-2609.
- Morales PE, Bucarey JL, Espinosa A. Muscle Lipid Metabolism: Role of Lipid Droplets and Perilipins. *J Diabetes Res.* 2017; 2017: 1-10.
- Flores-Le Roux JA, Comin J, Pedro-Botet J, Benagues D, Puig-de Dou J, Chillarón JJ et al. Seven-year mortality in heart failure patients with undiagnosed diabetes: an observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10 (39): 1-7.
- Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med.* 2003; 115 (Suppl 8A): 37S-41S.
- Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000; 106 (4): 473-81.
- Niu XH, Li L, Li JY, Song Q, Jin MM, Liu JX. Serum resistin positively correlates with serum lipids, but not with insulin resistance, in first-degree relatives of type-2 diabetes patients: an observational study in China. *Medicine.* 2017; 96 (16): 1-7.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes.* 1998 47 (10): 1643-1659.
- Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1996;19 (10): 1138-41.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28 (7): 412-9.
- Arbogast BW, Dreher NJ. Coronary disease prediction using a new atherogenic index. *Atherosclerosis.* 1987; 66 (1-2): 55-62.
- Despres JP, Lemieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamerche B. HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Québec cardiovascular study. *Atherosclerosis.* 2000; 153 (2): 263-72.
- López-Jiménez F, Jacobsen SJ, Reeder GS, Weston SA, Meverden RA, Roger VL. Prevalence and secular trends of excess body weight and impact on outcomes after myocardial infarction in the community. *Chest.* 2004;125 (4): 1205-12.
- Ozyazgan S, Karaoglu K, Kurt A, Altinok A, Konukoglu D, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on serum fetuin-A levels in type 2 diabetic patients. *Minerva Med.* 2013; 104 (3): 287-93.
- Oner JG, Muderris II. Efficacy of omega-3 in the treatment of polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2013; 33 (3): 289-91.
- Lorente-Cebrián S, Costa AG, Navas-Carretero S, Zabala M, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence. *J Physiol Biochem.* 2013; 69 (3): 633-51.
- Hearst MO, Laska NM, Himes JH, Butterbrodt M, Sinaiko A, et al. The co-occurrence of obesity, elevated blood pressure, and acanthosis nigricans among American Indian school children: identifying individual heritage and environment-level correlates. *Am J Hum Biol.* 201; 23 (3): 346-52.
- Copeland K, Pankratz K, Cathey V, Immohotichay P, Maddox J, Felton B, et al. Acanthosis Nigricans, insulin resistance (HOMA) and dyslipidemia among Native American children. *J Okla State Med Assoc.* 2006; 99 (1): 19-24.
- Miura N, Ikezaki A, Iwama S, Matsuoka H, Ito K, et al. Genetic factors and clinical significance of acanthosis nigricans in obese Japanese children and adolescents. *Acta Paediatr.* 2006; 95 (2): 170-5.
- Burke JP, Duggirala R, Hale DE, Blangero J, Stern MP. Genetic basis of acanthosis nigricans in Mexican Americans and its association with phenotypes related to type 2 diabetes. *Hum Genet.* 2000; 106 (5): 467-72.
- Rössner SM, Neovius M, Mattsson A, Marcus C, Norgren S. HOMA-IR and QUICKI: decide on a general standard instead of making further comparisons. *Acta Paediatr.* 2010; 99 (11): 1735-40.
- Ruano M, Silvestre V, Castro R, García-Lescún MC, Aguirregoicoa E, et al. HOMA, QUICKI and MFfm to measure insulin resistance in morbid obesity. *Obes Surg.* 2006; 16 (5): 549-53.
- Boyko EJ, Jensen CC. Do we know what homeostasis model assessment measures? If not, does it matter? *Diabetes Care.* 2007; 30 (10): 2725-8.
- Sanders TA: Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71 (1 Suppl): 176S-8S.
- Gajos G, Zalewski J, Rostoff P, Nessler J, Piwowarska W, Undas A. Reduced thrombin formation and altered fibrin clot properties induced by polyunsaturated omega-3 fatty acids on top of dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention (OMEGA-PCI clot). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31 (7): 1696-702.
- Juárez-López C, Klünder-Klünder M, Madrigal-Azcárate A, Flores-Huerta S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce insulin resistance and triglycerides in obese children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2013; 14 (5): 377-83.