

ARTÍCULO ORIGINAL

Sensibilidad a la insulina, pacientes no diabéticos con índice de masa corporal $<30 \text{ kg/m}^2$ y sin hipertrigliceridemia en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano

William Sánchez Rincones¹, José Joaquín Vivas², José Luis Rincón Campos³

¹Médico Internista, Coordinador Posgrado Medicina Interna. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

²Asesor Metodológico. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

³Residente de último año de Medicina Interna. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 representa en la actualidad un serio problema de salud en todo el mundo, la prevalencia de esta enfermedad es de 12.1% (1) y las proyecciones de la Organización Mundial de la Salud estiman que para el año 2025 habrá más de 300 millones de personas con diabetes mellitus 2.

Objetivo: Determinar la sensibilidad a la insulina en pacientes no diabéticos con índice de masa corporal $< 30 \text{ kg/m}^2$ e hipertrigliceridemia versus pacientes sin hipertrigliceridemia en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano,

Materiales y métodos: Estudio analítico de tipo casos y controles, observacional, la población estuvo conformada por la 140 dividida en dos grupos, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y se tuvieron en cuenta variables como el género, la edad, características basales, perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina.

Resultados: El 50% de los pacientes eran hipertrigliceridémicos y el otro 50% normolipidémicos, en las características basales de los grupos, no evidenció diferencias estadísticamente significativas, a la vez que la sensibilidad a la insulina estuvo disminuida en los pacientes hipertrigliceridémicos en comparación con los sujetos normolipidémicos.

Conclusión: La sensibilidad a la insulina en los pacientes no diabéticos con bajo índice de masa corporal con hipertrigliceridemia es mayor que en aquellos pacientes normolipidémicos, además la edad no está vinculada a la aparición de resistencia o disminución de la sensibilidad a la insulina.

Palabras clave: hipertrigliceridémicos, normolipidémicos, insulina.

Insulin sensitivity, non-diabetic patients with body mass index $< 30 \text{ kg/m}^2$ and without hypertriglyceridemia in the Fundación Hospital Universitario Metropolitano

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus type 2 currently represents a serious health problem around the world, the prevalence of this disease is 12.1% (1) and the World Health Organization projections estimate that for the year 2025 there will be more than 300 million people with diabetes mellitus 2.

Objective: To determine the insulin sensitivity in non-diabetic patients with BMI $<30 \text{ kg / m}$ and hypertriglyceridemia versus patients without hypertriglyceridemia in the Fundación Hospital Universitario Metropolitano.

Materials and methods: An analytical study of case-control, observational, population consisted of the 140 divided into two groups, which met the inclusion criteria and took into account variables such as gender, age, baseline characteristics, lipid profile and insulin sensitivity.

Results: 50% of patients were hypertriglyceridemic and 50% normolipidemic in baseline characteristics of the groups, did not show statistically significant differences, while insulin sensitivity was decreased in patients compared hypertriglyceridemic the normolipidemic subjects.

Conclusion: Sensitivity to insulin in the non-diabetic patients with low body mass index with hypertriglyceridemia is greater than in those normolipidemic patients besides, the age is not linked

to the emergence of resistance or decreased sensitivity to insulin.

Key words: hypertriglyceridemic, normolipidemic insulin.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 representa en la actualidad un serio problema de salud en todo el mundo. En Colombia según la Encuesta Nacional de Salud 2010, la prevalencia de esta enfermedad es de 12.1% (1) y las proyecciones de la Organización Mundial de la Salud estiman que para el año 2025 habrá más de 300 millones de personas con diabetes mellitus 2 en todo el mundo. (2).

En Colombia, la prevalencia de dislipidemia es elevada también. El estudio de Ruiz reportó una prevalencia de hipercolesterolemia >200 mg/dL de 39.2% (3); recientemente Murguía y su grupo reportaron en una población de donadores de sangre aparentemente sanos una prevalencia de 57.3% de hipertrigliceridemia (4) y el estudio FRIMEX encontró que 40% de la población adulta padecía hipercolesterolemia. (5)

El efecto lipotóxico de los ácidos grasos libres y de los triglicéridos han mostrado ser pieza fundamental para hacer parte de la primera etapa de la diabetes mellitus, que es la hiperglicemia e hiperinsulinemia porque el incremento de ambos contribuye de manera significativa a disminuir la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos (6). Aunque el origen de la diabetes mellitus 2 es multifactorial y participan factores genéticos y ambientales, es posible que un porcentaje significativo de los casos de diabetes mellitus 2 se genere de estados de hipertrigliceridemia que a largo plazo pueden llevar a la diabetes (7).

Los mecanismos propuestos señalan que elevaciones importantes de lípidos por periodos prolongados bloquean la captura de glucosa por el músculo esquelético interfiriendo con la señalización de los receptores de insulina; dos mecanismos asociados con los lípidos se han propuesto como contribuyentes a la resistencia a la insulina y al deterioro progresivo de la función de las células pancreáticas (8).

La hipertrigliceridemia condiciona el depósito de grandes cantidades de triglicéridos en los músculos, lo que en su momento contribuye a falta de respuesta de

este tejido a la acción de la insulina (9). Un efecto similar se observa en el hígado, donde las elevaciones importantes de lípidos generan resistencia hepática a la acción de la insulina (10). El mecanismo por el que se genera esta resistencia no está del todo claro, pero se considera que los lípidos en abundancia en el músculo y en el hígado interfieren con las vías de señalización de la insulina inhibiendo así la absorción de glucosa estimulada por insulina y la síntesis de glucógeno. (8) (11)

Asimismo, existe amplia evidencia de que el aumento constante de ácidos grasos libres y la hipertrigliceridemia tienen efectos tóxicos a largo plazo en las células pancreáticas. Los efectos adversos de esta exposición crónica incluyen disminución de la secreción de insulina inducida por la glucosa (12) (13), deterioro de la expresión de genes relacionados con la insulina (15) e incremento de la muerte celular. (15) (16).

Por ello el objetivo de este estudio es demostrar que en personas con concentraciones elevadas de triglicéridos, sin diabetes ni obesidad, la hipertrigliceridemia disminuye la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina. Hasta donde sabemos en nuestra región no se ha analizado este problema, y debido a que la detección temprana y el tratamiento oportuno de los estados de resistencia a la insulina son importantes para prevenir la aparición posterior de la diabetes mellitus 2 o el síndrome metabólico, consideramos necesario detectar oportunamente estos pacientes hipertrigliceridémicos.

Materiales y métodos

Estudio analítico de tipo casos y controles, observacional. Se reclutaron pacientes de la consulta externa de medicina interna de la Fundación Hospital Universitario Metropolitano (FHUM). La muestra estuvo conformada por 140 pacientes distribuidos en dos grupos, 70 con hipertrigliceridemia y 70 controles.

Grupo casos: pacientes adultos que presentan valores de triglicéridos mayores a 150 mg/dl y concentraciones de colesterol total menores a 200 mg/dl, con edades comprendidas entre 30 y 65 años, con IMC < a 30 kg/m².

Grupo control: sujetos sanos adultos reclutados de la consulta externa de medicina interna de la FHUM, entre

Correspondencia:

William Sánchez . Calle 76 No. 42 - 78. Barranquilla, Colombia

Tel: 009+57 + 5 (código de área) +3697021

wrs7@hotmail.comwrs7@hotmail.com

Recibido: 16/06/14; aceptado: 30/08/14

los 30 y 65 años de edad, con IMC < 30 kg/m² y con concentraciones de lípidos normales.

Los pacientes seleccionados se les aplicó un cuestionario donde se tomaron los datos clínicos y epidemiológicos (identificación, edad, género, medicación en el momento del estudio), medidas antropométricas caracterizadas por peso (kg) y talla (cm) y con ello se calculó el IMC, se registró la presión arterial y la frecuencia cardiaca.

A cada participante en el estudio se le tomó una muestra de sangre venosa en ayuno de 12 horas para la determinación de glucemia, perfil de lípidos e insulina. las determinaciones de glucemia, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos y, el colesterol LDL se calculó con la fórmula de Friedewald; en el caso de valores de triglicéridos > 350 mg/dl la determinación del colesterol LDL se realizó de manera directa; la insulina sérica se determinó y todos los análisis se realizaron en el laboratorio de análisis clínicos de la FHUM; los valores de los lípidos sanguíneos y de la glucemia se expresan en miligramos por decilitro (mg/dl), los valores de insulina en microunidades por mililitro (u/ml), la sensibilidad a la insulina y la actividad de las células se expresan en valores porcentuales (%), el peso se expresa en kilogramos (kg), la estatura en centímetros (cm), el índice de masa corporal en kg/m² y la presión arterial se expresa en milímetros de mercurio (mmhg).

La información de cada paciente fue consignada en formulario de recolección de la información prediseñado (Anexo A); se organizó en una base de datos en Excel, y se tabulo en programa Epi-Info 7; las variables demográficas, clínicas y de laboratorio se expresan en valores porcentuales, promedios y desviación estándar. para comparar variables continuas numéricas se utilizó la prueba t de student, la prueba de Mann Whitney o ambas, La correlación entre la sensibilidad a la insulina y las diferentes concentraciones de lípidos se expresa de acuerdo con el coeficiente de correlación de Pearson Spearman, considerando un valor estadísticamente significativo cuando el valor de p fue < 0.05.

Resultados

Se estudiaron 182 individuos adultos, no diabéticos, que no padecían ninguna enfermedad crónico-degenerativa, no fumaban ni recibían esteroides anabólicos u hormonales; finalmente se incluyeron 140 sujetos, de acuerdo con los criterios de inclusión 70 eran hipertriglicéridémicos y 70 normolipidémicos.

Las características básicas de los grupos en estudio, no evidenció diferencias estadísticamente

significativas entre estos, lo cual era de esperarse ya que esta población revela la homogeneidad representada sin otros factores de riesgos asociados. Por lo que se puede establecer que cada integrante de la muestra no tenía mayor riesgo de padecer disminución de la sensibilidad a la insulina.

También se muestra que ser mujer no es un factor de riesgo para padecer hipertrigliceridemia y que el índice de masa corporal, en este estudio, no estaba ligado al padecimiento de hipertrigliceridemia. (Tabla 1)

Tabla 1. Características básicas de grupos

	Hipertrigliceridemia (n = 70)	Normolipemia (n = 70)	Valor de p
Sexo femenino	42 (57.2%)	47 (67.1%)	0.29
Edad	48.8 ± 9.8 años	47.4 ± 11.1 años	0.13
IMC	27.6 ± 1.4 kg/m ²	27.21 ± 1.6 kg/m ²	0.84
Presión arterial sistólica	121.1 ± 10.6 mmHg	123.1 ± 11.4 mmHg	0.90
Presión arterial diastólica	74.5 ± 5.1 mmHg	79.1 ± 6.5 mmHg	0.58

Fuente: Historias clínicas, Fundación Hospital Universitario Metropolitano.

Las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos fueron significativamente mayores y las concentraciones de C-HDL fueron significativamente menores en los sujetos hipertriglicéridémicos que en los normolipidémicos, el colesterol no HDL, aunque ligeramente superior en los sujetos hipertriglicéridémicos, no alcanzó significación estadística.

Al evaluar la respuesta insulínica se observó mayor concentración de insulina en los pacientes hipertriglicéridémicos que en los normolipidémicos (12.7 vs 8.4 g/dL; p = < 0.0001). (Tabla 2)

La sensibilidad a la insulina estuvo significativamente disminuida en los pacientes hipertriglicéridémicos en comparación con los sujetos normolipidémicos (78.4 vs 107.4%; p < 0.0001; la glucosa en ayuno fue superior en los pacientes hipertriglicéridémicos (92.3 vs 87.5mg/dL; p = < 0.0001).

Al ajustar la sensibilidad a la insulina entre los grupos, en función del género, la edad y el índice de masa corporal se observó que entre los hombres la respuesta

insulínica no fue diferente entre los hipertriglicéridémicos y los normolipidémicos, no así entre las mujeres en quienes la sensibilidad a la insulina se observó disminuida entre las hipertriglicéridémicas. Por tal razón podemos deducir el importante vínculo que existe entre el sexo femenino y el padecimiento de hipertriglicéridemia con la disminución en la sensibilidad a la insulina. (Tabla 3).

Tabla 2. Comparación de perfil lipídico en grupos

	Hipertriglicéridemia (n = 70)	Normolipemia (n = 70)	Valor de p
Colesterol total	226.1 ± 46.7	173.8 ± 29.4	0.0001
Colesterol LDL	119.5 ± 48.9	102.6 ± 30.2	0.034
Colesterol HDL	40.4 ± 10.6	48.8 ± 11.1	0.0001
Triglicéridos	309.4 ± 87.0	122.5 ± 31.5	0.0001
Colesterol no HDL	187.5 ± 44.5	154.6 ± 70.1	0.07

Fuente: Historias clínicas, Fundación Hospital Universitario Metropolitano.

Tabla 3. Diferencias en la sensibilidad a la insulina en relación con el género

	Hombres (n=51)	Hipertriglicéridemia (n = 70)	Normolipemia (n = 70)	Valor de p
Glucosa	94.9 ± 4.7 mg/dL	88.2 ± 9.5 mg/dL	88.2 ± 9.5 mg/dL	0.004
Insulina	12.1 ± 6.7 mg/dL	9.3 ± 5.9 mg/dL	9.3 ± 5.9 mg/dL	0.057
Sensibilidad	92.4 ± 70.1 %	107.8 ± 66.4 %	107.8 ± 66.4 %	0.32
Mujeres (n=89)				
Glucosa	95.0 ± 6.7 mg/dL	85.4 ± 9.0 mg/dL	85.4 ± 9.0 mg/dL	0.0001
Insulina	13.6 ± 7.9 mg/dL	8.0 ± 3.5 mg/dL	8.0 ± 3.5 mg/dL	0.0001
Sensibilidad	71.9 ± 38.1 %	112.9 ± 51.8 %	112.9 ± 51.8 %	0.0001

Fuente: Historias clínicas, Fundación Hospital Universitario Metropolitano.

Al dividir a los sujetos en dos grupos en relación con el promedio de edad general (<48 y >48 años), la edad no tuvo influencia en la respuesta insulínica al compararla entre los dos grupos porque la disminución de la sensibilidad a la insulina se mantuvo entre los pacientes hipertriglicéridémicos, independientemente del grupo de edad. Por lo que se deduce que

independientemente de la edad, la hipertriglicéridemia sigue siendo un componente importante para favorecer la disminución de la sensibilidad a la insulina, ya que el grupo más afectado sigue siendo el grupo de los hipertriglicéridémicos. (Tabla 4)

Tabla 4. Diferencias en la sensibilidad a la insulina en relación con la edad

	<48 años (n = 59)	Hipertriglicéridemia (n = 70)	Normolipemia (n = 70)	Valor de p
Glucosa	92.1 ± 5.8 mg/dL	86.4 ± 10.0 mg/dL	86.4 ± 10.0 mg/dL	0.001
Insulina	14.7 ± 7.4 mg/dL	9.9 ± 5.9 mg/dL	9.9 ± 5.9 mg/dL	0.002
Sensibilidad	71.2 ± 38.8 %	99.6 ± 48.5 %	99.6 ± 48.5 %	0.003
> 48 años (n = 81)				
Glucosa	94.9 ± 4.4 mg/dL	88.9 ± 9.0 mg/dL	88.9 ± 9.0 mg/dL	0.0001
Insulina	12.4 ± 7.4 mg/dL	7.3 ± 2.4 mg/dL	7.3 ± 2.4 mg/dL	0.0001
Sensibilidad	85.5 ± 58.1 %	121.5 ± 61.4 %	121.5 ± 61.4 %	0.003

Fuente: Historias clínicas, Fundación Hospital Universitario Metropolitano.

Tabla 5. Diferencias en la sensibilidad a la insulina en relación con el IMC

	IMC ≤ 27 (n=62)	Hipertriglicéridemia (n = 70)	Normolipemia (n = 70)	Valor de p
Glucosa	95.6 ± 4.9 mg/dL	86.5 ± 10.1 mg/dL	86.5 ± 10.1 mg/dL	0.0001
Insulina	8.3 ± 4.5 mg/dL	8.6 ± 5.0 mg/dL	8.6 ± 5.0 mg/dL	0.74
Sensibilidad	111.6 ± 64.5 %	117.5 ± 64.5 %	117.5 ± 64.5 %	0.65
IMC >27 (n = 78)				
Glucosa	95.6 ± 5.9 mg/dL	86.9 ± 9.7 mg/dL	86.9 ± 9.7 mg/dL	0.0001
Insulina	16.5 ± 7.1 mg/dL	8.5 ± 3.9 mg/dL	8.5 ± 3.9 mg/dL	0.0001
Sensibilidad	55.4 ± 24.1 %	107.1 ± 48.4 %	107.1 ± 48.4 %	< 0.00001

Fuente: Historias clínicas, Fundación Hospital Universitario Metropolitano.

En los individuos con IMC < 27 kg/m², la hipertriglicéridemia no influyó en la sensibilidad a la insulina, mientras que en los sujetos con IMC >27

kg/m², la hipertrigliceridemia sí redujo la sensibilidad a la insulina e incrementó la resistencia. En esta tabla se vuelve a demostrar la importante relación del sobrepeso y la hipertrigliceridemia, como factores de riesgo, para el padecimiento de estados prediabéticos. Además por el notable aumento de los niveles de insulina en los pacientes con IMC mayor de 27 e hipertrigliceridémicos, se deduce el aumento de la resistencia a esta hormona. (Tabla 5)

Discusión

La hipertrigliceridemia generalmente está asociada con otros padecimientos, como la obesidad, en particular la obesidad central, que suele acompañarse de incremento de los triglicéridos, o el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2, el hipotiroidismo, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, entre otros. Asimismo se sabe que los estados de hipertrigliceridemia reducen la sensibilidad a la insulina. Diferentes estudios han descrito la resistencia a la insulina en sujetos con hipertrigliceridemia; sin embargo, la mayor parte de ellos se efectuaron en sujetos con obesidad, diabéticos o en grupos reducidos de pacientes (17) (18). Para suprimir el sesgo que significa evaluar la sensibilidad a la insulina en sujetos con obesidad o diabetes, se seleccionaron a sujetos no obesos ni diabéticos.

Cuando se analizó la correlación entre la sensibilidad a la insulina y los componentes del perfil de lípidos (coeficiente de correlación de Spearman) se encontró que la sensibilidad a la insulina guardaba una correlación inversa y significativa con los triglicéridos, pero también una correlación directa con el colesterol HDL; este hallazgo es concordante con las características de los estados de resistencia a la insulina en los que el colesterol HDL está disminuido, como lo reportaron Karhapää (19) y Bonora (20); así mismo, Tai (21) postula que la hipoalfalipoproteinemia es una característica de la resistencia a la insulina, sólo en presencia de hipertrigliceridemia y añade que estas características de los lípidos favorecen la resistencia a la insulina a través del efecto producido por la liberación de citocinas proinflamatorias.

Desde hace algunas décadas se ha observado la asociación entre la hipertrigliceridemia y la hiperinsulinemia. El estudio de Sum y colaboradores demostró que las concentraciones basales de insulina estaban más elevadas en sujetos hipertrigliceridémicos que en sujetos controles (23). Al Mahmood encontró en un grupo de sujetos con hipertrigliceridemia aislada una disminución significativa de la sensibilidad a la insulina cuando se comparó con sujetos normolipémicos. (17)

El efecto de los lípidos en la sensibilidad a la insulina es conocido desde tiempo atrás; los estudios realizados en los que se realizó una infusión de lípidos en individuos sanos mostraron un incremento en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos, promoviendo la acumulación de lípidos en el tejido muscular, lo que condujo a deterioro de la tolerancia a la glucosa oral y a reducción del depósito de glucosa en el músculo mediada por insulina (6) (7).

La causa molecular de ello probablemente sea la acumulación de lípidos en el tejido muscular. Varios estudios han mostrado que la resistencia a la insulina está estrechamente relacionada con la acumulación de triglicéridos ectópicos en forma de gotas de lípidos en el músculo esquelético (24). Asimismo, Pan y su grupo señalan que la sensibilidad a la insulina depende del contenido intramuscular de triglicéridos observado en biopsias de músculo de indios Pima no diabéticos (24). Este depósito en el músculo reduce el transporte de glucosa inducida por insulina al alterar las vías de señalización de ésta, particularmente impidiendo la traslocación de la proteína transportadora GLUT4. Otros estudios realizados en este campo señalan que la acumulación de lípidos en el tejido hepático también sería causa de la resistencia a la insulina (9).

En este estudio, cuando se realizó el análisis multivariado para determinar si la edad, el género o el IMC podrían tener un valor predictivo en la disminución de la sensibilidad a la insulina, se observó que el IMC ≥ 27 kg/m² tuvo un valor predictivo significativo; este comportamiento fue descrito por Castro (7) con diferencias significativas entre los grupos. Muchos autores consideran que la obesidad es un estado proinflamatorio, por cuanto genera una cantidad importante de radicales libres que desencadenan el incremento del estrés oxidativo, lo que conduce a la interrupción de las señales de traducción de la insulina. En los últimos años se demostró que la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo asociadas con la obesidad pueden causar hipoxia, activación de distintas respuestas celulares, estrés oxidativo e inflamación. En la inflamación la expansión del tejido adiposo no sólo aumenta el grado de infiltración de macrófagos del tejido adiposo, sino que además provoca un cambio en la polarización de los macrófagos que pasarían de ser de tipo M2, con un perfil secretor antiinflamatorio, a tipo M1, con un perfil secretor proinflamatorio (25) (26).

Estos últimos cambios serían los responsables de la expresión de la mayor parte de las citocinas proinflamatorias que se producen en el tejido adiposo y de las moléculas implicadas en el reclutamiento de más macrófagos en el tejido, estableciéndose un ciclo

vicioso que amplificaría la activación de las vías inflamatorias; asimismo, los mecanismos moleculares que explicarían la acción inhibitoria de las citocinas proinflamatorias sobre la acción de la insulina parecen situarse interfiriendo la vía de señalización de la insulina en pasos posteriores a la unión de insulina al receptor. (7)

Aunque nuestros pacientes de ambos grupos no tuvieron diferencias en el IMC y todos tuvieron un IMC 30 kg/m², pareciera que incluso pequeñas diferencias en el peso tienen una fuerte influencia en la sensibilidad a la insulina. Nuestro trabajo tuvo algunas limitaciones. Una es que se incluyeron sujetos con sobrepeso con base en el IMC y otra que no se midió y se utilizó la circunferencia de la cintura como parámetro de obesidad, si se considera que esta medición guarda mayor relación con la resistencia a la insulina.

Referencias

1. Encuesta Nacional de Demografía y Salud ENDS. 2010. Disponible en: <http://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR246/FR246.pdf>.
2. WHO World Health Organization. Diabetes Programme. Disponible en: <http://www.who.int/diabetes/en/>
3. Ruiz A. Dislipidemias y riesgo cardiovascular: ¿Tiempo para un nuevo enfoque en lípidos?. *Rev Colom Cardiol* 2009; 16(5):214-20.
4. Munguía-Miranda C, Sánchez-Barrera RG, Hernández-Saavedra D, Cruz-López M. Dyslipidemia prevalence and its relationship with insulin resistance on a population of apparently healthy subjects. *Salud Pública Méx* 2008; 50(5):375-82.
5. Meaney E, Lara Esqueda A, Ceballos Reyes GM, Asbun J, Vela A, Martínez-Marroquín Y. et al. Cardiovascular risk factors in the urban Mexican population: the FRIMEX study. *Public Health*. 2007; 121(5):378-84.
6. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995; 95(1):158-66.
7. Castro-Sansores CJ, Hernández-Escalante V, Arjona-Villicaña R, Cabrera AZ, Vivas-Rosel ML. Disminución de la sensibilidad a la insulina en pacientes con hipertrigliceridemia no diabéticos ni obesos. *Med Int Méx*. 2014; 30(4):381-92.
8. Boden G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003; 111(3):121-4. DOI: 10.1055/s-2003-39781
9. Boden G, Laakso M. Lipids and glucose in type 2 diabetes: what is the cause and effect? *Diabetes Care*. 2004; 27(9):2253-9.
10. Wilding JPH. The importance of free acids in the development of type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2007; 24(9):934-45. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02186.x
11. Paolisso G1, Tataranni PA, Foley JE, Bogardus C, Howard BV, Ravussin E. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia*. 1995; 38(10):1213-7.
12. Sako Y, Grill VE. A 48-hour lipid infusion in the rat time-dependently inhibits glucose-induced insulin secretion and B cell oxidation through a process likely coupled to fatty acid oxidation. *Endocrinology*. 1990; 127(4):1580-9. DOI: 10.1210/endo-127-4-1580
13. Zhou YP, Grill VE. Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J Clin Invest*. 1994; 93(2):870-6. DOI: 10.1172/JCI117042
14. Ritz-Laser B, Meda P, Constant I, Klages N, Charollais A, Morales A. et al. Glucose-induced preproinsulin gene expression is inhibited by the free fatty acid palmitate. *Endocrinology*. 1999; 140(9):4005-14. DOI: 10.1210/endo.140.9.6953
15. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95(5):2498-502.
16. Lupi R, Dotta F, Marselli L, Del Guerra S, Masini M, Santangelo C. et al. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes*. 2002; 51(5):1437-42.

17. Al-Mahmood A, Ismail A, Rashid F, Mohamed W. Isolated hypertriglyceridemia: an insulin-resistant state with or without low HDL cholesterol. *J Atheroscler Thromb*. 2006; 13(3):143-48.
18. Summer AE, Finley KB, Genovese DJ, Criqui MH, Boston RC. Fasting triglyceride and the triglyceride-HDL ratio are not markers of insulin resistance in African Americans. *Arch Intern Med*. 2005; 165(12):1395-400.
DOI: 10.1001/archinte.165.12.1395
19. Karhapää P, Malkki M, Laakso M. Isolated low HDL cholesterol: An insulin resistant state. *Diabetes* 1994;43(3):411-7.
20. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G. et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: The Bruneck study. *Diabetes* 1998; 47(10):1643-9.
21. Tai ES, Emmanuel SC, Chew SK, Tan BY, Tan CE. Isolated low HDL cholesterol: an insulin-resistant state only in the presence of fasting hypertriglyceridemia. *Diabetes*. 1999; 48(5):1088-92.
22. Sum CF, Wang KW, Tan CE, Fok AC, Chew LS, Tan YT. Hyperinsulinemia in non-obese subjects with hypertriglyceridemia: a preliminary report. *Ann Acad Med Singapore*. 1992; 21(1):10-3.
23. Olofsson SO, Andersson L, Håversen L, Olsson C, Myhre S, Rutberg M. et al. The formation of lipid droplets: possible role in the development of insulin resistance/type 2 diabetes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011; 85(5):215-8.
DOI: 10.1016/j.plefa.2011.04.019
24. Pan DA1, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C. et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes*. 1997; 46(6):983-8.
25. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-808.
DOI: 10.1172/JCI19246
26. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2010; 72:219-46.
DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846