

Resistencia a la insulina y su relación con alteraciones bioquímicas y antropométricas en adolescentes con prediabetes

Juan Carlos Ceballos-Pomares^{1,2}, Raúl Antonio Solís-Martínez³, Aneris Quevedo-Carreño^{1,4}, José de Jesús Daniel López-Muñoz⁴, María Luisa Moreno-Cortés^{1*}

¹Área de Biomedicina, Instituto de Investigaciones Biológicas, Universidad Veracruzana, Xalapa Veracruz; ²Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Veracruzana, Xalapa Veracruz; ³Laboratorios Diagnóstica, Villahermosa, Tabasco; ⁴Facultad de Bioanálisis, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz.

ABSTRACT

Insulin resistance related with biochemical and anthropometric alterations in adolescents with prediabetes

Introduction. Prediabetes (PD) is characterized by a decrease in insulin sensitivity or insulin resistance (IR) and hyperinsulinemia; however, and unlike type 2 diabetes (T2D), if detected in a timely manner, PD can be reversed. Therefore, the timely detection of IR, as a characteristic of PD represents a window of opportunity to prevent the progression of up to 10% of cases.

Objective. To detect in a timely manner cases of IR in young and identify if this is associated with biochemical and anthropometric variables.

Materials and methods. Cross-sectional study of 131 adolescents, distributed according to their glucose level in: normo-glycemic group (NG, n = 67) and prediabetic group (PD, n = 64); insulin, glucose, total cholesterol and triglycerides levels were determined. The IR was identified by the HOMA index. Overweight or obesity were established by the body mass index (BMI) and waist-height index (IC/T), in addition to the fat mass percentage.

Results. The subjects presented IR, in addition to a tendency of insulin levels and BMI increment; total cholesterol and triglycerides remain in the normal range. Correlation of BMI, IC/T and triglycerides was observed with the HOMA index in the PD group.

Conclusion. The adolescents between 18 and 20 years old have IR even when there are no alterations of lipids in blood or body weight.

RESUMEN

Introducción. La prediabetes (PD) se caracteriza por la disminución de la sensibilidad a la insulina o resistencia insulínica (RI) e hiperinsulinemia; sin embargo, a diferencia de la diabetes tipo 2 (DT2), si se detecta de manera

Historial del artículo

Recibido: 19 abr 2019

Aceptado: 19 nov 2019

Disponible en línea: 1 ene 2020

Palabras clave

Resistencia a la insulina, estado prediabético, adolescentes, índice de masa corporal, dislipidemias

Keywords

Insulin resistance, prediabetic state, adolescents, body mass index, dyslipidemias

Copyright © 2020 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

María Luisa Moreno-Cortés, Av. Dr. Luis Castelazo s/n., Industrial Las Animas, Xalapa, Veracruz, México, CP. 91190
correo electrónico: lumoreno@uv.mx
<http://revistabiomedica.mx>

oportuna, puede ser revertida. Por lo tanto, la detección oportuna de RI, como característica de PD, representa una ventana de oportunidad para evitar la progresión de hasta el 10% de los casos.

Objetivo. Detectar de manera oportuna casos de RI en jóvenes e identificar si esta se asocia con variables bioquímicas y antropométricas.

Materiales y métodos. Estudio transversal en 131 adolescentes, distribuidos según su nivel de glucosa en: grupo normoglucémico (n=67) y grupo prediabético (n= 64). Se determinaron niveles de insulina, glucosa, colesterol total y triglicéridos. La RI fue identificada mediante el índice HOMA. El sobrepeso u obesidad fueron establecidos por el índice de masa corporal (IMC) e índice cintura-talla (IC/T), además del porcentaje de masa grasa.

Resultados. Los jóvenes presentaron RI, además de una tendencia al incremento de los niveles de insulina e IMC; el colesterol total y los triglicéridos estaban dentro del rango normal. Se observó correlación del IMC, IC/T y triglicéridos con el índice HOMA en el grupo PD.

Conclusión. Los adolescentes estudiados entre 18 y 20 años, presentan RI aun cuando no se observan alteraciones en lípidos en sangre ni en el peso corporal.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina conduce a estados de hiperglucemia e hiperlipidemia (1) y es considerada un denominador común para el desarrollo de prediabetes y diabetes tipo 2 (DT2) (2, 3). La RI se presenta acompañada de la disminución de la sensibilidad a la insulina y la pérdida progresiva de la función de las células beta pancreáticas en población adulta (4), que, en etapas subsecuentes, desencadenan el incremento sostenido de la glucemia (5, 6). La detección de RI es de importancia, ya que es evidente desde la PD; lo cual representa una ventana de oportunidad para evitar la progresión a DT2 en un 5 a 10 % de los casos anualmente (4), particularmente en población joven, donde los casos de PD y DT2 son cada vez más frecuentes (7). Un método altamente sensible y específico para medir RI es el índice HOMA (*homeostasis model assessment*) en grupos de riesgo (8, 9). Si bien el índice HOMA ha demostrado ser una herramienta robusta para la detección de RI, su interpretación varía de acuerdo con el sexo, la edad y la raza (2).

Con la finalidad de detectar de manera oportuna RI en jóvenes, llevamos a cabo un estudio transversal en 131 estudiantes de entre 18 y 20 años de edad, los cuales fueron distribuidos en: grupo normoglucémico (NG), con niveles de glucosa ≤ 100 mg/dL, y grupo prediabético (PD), con niveles de glucosa entre 100-125 mg/dL (10). Detectamos niveles de glucosa en ayuno, insulina e índice HOMA. Establecimos valores de corte de insulina y RI en esta muestra y, adicionalmente, para evaluar la asociación de la RI con variables bioquímicas y antropométricas determinamos colesterol total y triglicéridos, además de valoraciones antropométricas como el IMC, el IC/T y el porcentaje de masa grasa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio y población

Se llevó a cabo un estudio transversal donde se seleccionaron aleatoriamente 131 estudiantes de entre 18 y 20 años, que completaron el examen de salud integral (ESI) al momento de su ingreso a la Universidad. El grupo NG se definió por sus niveles de glucosa en ayuno ≤ 100 mg/dL y el PD por sus niveles entre 100 y 125 mg/dL (10).

Mediciones bioquímicas e índice HOMA

Para la determinación de glucosa, colesterol total (CT), triglicéridos (TG) e insulina, se obtuvieron muestras de sangre de cada participante, con ayuno previo entre 10 y 12 h; las muestras fueron procesadas mediante metodología de química seca (VITROS® 250; Ortho-Clinical Diagnostics Johnson & Johnson). Se consideraron con hipercolesterolemia a aquellos con valores de CT ≥ 200 mg/dL, e hipertrigliceridemia con valores de TG ≥ 150 mg/dL, según los criterios del National Cholesterol Education Program (11). Los niveles de insulina fueron detectados mediante el kit de ELISA Bio-Insulina, Mex Lab; Stat-fax 4700; Awareness Technology) siguiendo las instrucciones del fabricante. Todos los procedimientos fueron realizados en el laboratorio Diagnóstica certificado (ISO 9001-2000, ANSI/ASQ ISO 9001-2000 y NMX-CC-IMNC-2000 COMAPNT/ISO 9001-2000). Para obtener el índice de RI utilizamos el índice HOMA,

propuesto por Matthews y colaboradores (8, 9). Se establecieron los valores de referencia al evaluar el percentil 95 de los sujetos considerados como saludables. Los valores de referencia de niveles de insulina en nuestra población fueron de 11.60 μ UI/mL y del índice HOMA 2.60 y 2.70 para hombres y mujeres, respectivamente.

Mediciones antropométricas

La valoración antropométrica comprendió peso, estatura y circunferencia cintura-talla y los casos de sobrepeso y obesidad fueron definidos por el IMC ≥ 25 kg/m² y ≥ 30 kg/m² respectivamente (12), y por el porcentaje de masa grasa 20.1–24.9 % y ≥ 25 %, respectivamente (13, 14). El IC/T ≥ 0.52 y ≥ 0.53 fue considerado no saludable en hombres y mujeres, respectivamente (15, 16).

Consideraciones éticas

Los participantes fueron incluidos en el estudio después de revisar y aceptar una carta de consentimiento informado y previa autorización del Área Académica de Ciencias de la salud. Y acorde a la ley número 848, artículo octavo de transparencia y acceso a la información pública para el estado de Veracruz de Ignacio de la Llave y al artículo 10 del Reglamento de transparencia, acceso a la información y protección de datos personales de la Universidad Veracruzana y acorde a la declaración de Helsinki (17).

Análisis estadístico

Los datos se expresan en promedio \pm desviación estándar. Se verificaron los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas. Las comparaciones entre grupos fueron realizadas por la prueba t de Student para muestras independientes. La asociación entre el índice HOMA y las variables bioquímicas y antropométricas fue a través del análisis de correlación de Pearson. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo. Se calcularon los percentiles 95 para establecer los valores de referencia para los niveles de insulina y el índice HOMA. Los análisis se realizaron empleando el paquete estadístico Sigma Stat Software versión 3.5 (Chicago, IL).

RESULTADOS

Características clínicas de los participantes

La edad promedio en ambos grupos fue de 19 años. Los sujetos del grupo NG incluyeron 17 hombres (25.37 %) y 50 mujeres (74.63 %), mientras que el grupo PD fue conformado por 31 hombres (48.44 %) y 33 mujeres (51.56 %). El grupo PD mostró mayores niveles de glucosa en ayuno (103.06 \pm 3.35 mg/dL), respecto del grupo NG (86.65 \pm 3.70 mg/dL); además, se observaron mayores niveles de insulina e índice HOMA en el grupo PD; mientras que, a excepción del IMC que fue mayor en el grupo PD, no se observaron diferencias entre los grupos y el resto de las variables sociodemográficas y bioquímicas (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los grupos NG y PD

Variable	Grupo NG	Grupo PD
n (H/M)	67 (17/50)	64 (31/33)
Edad, años	19.02 \pm 1.61	19.35 \pm 1.78
Glucosa en ayuno (mg/dL)	86.66 \pm 3.70	103.05 \pm 3.35**
Colesterol total (mg/dL)	153.15 \pm 29.97	158.43 \pm 28.79
Triglicéridos (mg/dL)	109.70 \pm 73.78	102.29 \pm 55.43
Insulina (mUI/mL)	7.30 \pm 4.78	11.53 \pm 6.40**
HOMA-IR (unidades)	1.84 \pm 1.05	3.17 \pm 1.65**
IMC (kg/m ²)	22.40 \pm 3.53	24.12 \pm 3.80*
IC/T (unidades)	0.48 \pm 0.08	0.50 \pm 0.06
Masa grasa (%)	25.06 \pm 6.55	24.44 \pm 8.49

Los valores se expresan en promedio \pm desviación estándar. H: Hombres; M: Mujeres; IMC: Índice de masa corporal; IC/T: Índice cintura-talla; HOMA-IR: índice de resistencia insulínica-HOMA* $p < 0.01$; ** $p < 0.001$.

Correlación entre el índice HOMA y las variables bioquímicas y antropométricas

En el grupo PD, el índice HOMA mostró correlación positiva y significativa con triglicéridos, IMC, ICT y el porcentaje de masa grasa. Adicionalmente, el grupo NG mostró

correlación positiva y significativa con el IMC, IC/T y el porcentaje de masa grasa (**Tabla 2**).

Tabla 2. Correlaciones entre el índice HOMA y las variables bioquímicas y antropométricas de los grupos estudiados PD y NG

PD	Glu- cosa	CT	TG	IMC	IC/T	Masa grasa
Índice HOMA (r)	0.06	0.02	0.31*	0.43**	0.40*	0.53***
NG						
Índice HOMA (r)	0.20	-0.03	0.26	0.41**	0.39**	0.38**

Los valores se expresan en promedio \pm desviación estándar. CT: Colesterol total; TG: Triglicéridos; IMC: Índice de masa corporal; IC/T: Índice cintura-talla; HOMA-IR: Índice de resistencia insulínica-HOMA. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Adicionalmente observamos que el IMC mostró una mayor correlación con el porcentaje de masa grasa en el grupo PD en comparación con el grupo NG, además el IC/T mostró mayor correlación con el porcentaje de masa grasa en el grupo NG (**Figura 1**).

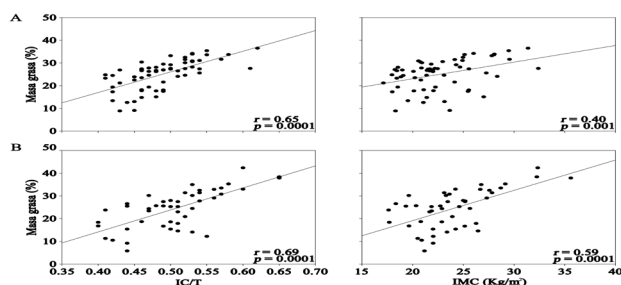


Figura 1. Correlación de Pearson entre el porcentaje de masa grasa con el índice de cintura-talla (IC/T) y el índice de masa corporal (IMC), en el grupo NG (A) y el grupo PD (B). La significancia estadística se estableció en $p < 0.05$.

DISCUSIÓN

Los sujetos del grupo PD presentaron RI, además de una tendencia al incremento de los niveles de insulina (Cuadro 1). Existen reportes que señalan que la PD, además de manifestarse por valores de glucosa sérica sobre el rango normal, pero por debajo de niveles diagnósticos de diabetes, suele cursar con sobrepeso y/u obesidad (18), especialmente obesidad abdominal o visceral (19), incluso

dislipidemias (20), por mencionar algunas y, más aún, que la RI predomina en sujetos con mayor IMC (21); en este sentido, nuestros resultados mostraron que, si bien el IMC y el IC/T tienden a aumentar en condiciones de PD, no llegan a ser sugerentes de sobrepeso u obesidad; más aún, observamos que los niveles de colesterol y triglicéridos se mantuvieron dentro del rango de referencia (**Tabla 1**). Esto resulta interesante por el hecho de que jóvenes entre 18 y 20 años de edad que ya presentan RI no muestran algún otro síntoma clínico que señale el riesgo de DT2; lo cual, en conjunto, los convierte en población vulnerable puesto que es un evento silencioso, que los hace lucir aparentemente sanos en términos de peso corporal y perfil lipídico, pero fisiológicamente cursan ya, trastornos del metabolismo de la glucosa, como en el caso del grupo PD, que muestra una asociación entre el índice HOMA con los niveles de triglicéridos, no así en el grupo NG (**Tabla 2**). Más aún, encontramos una fuerte asociación entre el índice HOMA y el IMC, IC/T y el porcentaje de masa grasa (**Tabla 2**), lo que señala que la RI está asociada con la tendencia al incremento de estas variables en esta muestra.

Las estrategias de detección de factores de riesgo para PD y DT2 deben ser prácticas y efectivas; así pues, mientras que el IMC incluye solo medidas de peso y altura, el IC/T relaciona la grasa abdominal con diferentes segmentos del cuerpo, de ahí que tenga un valor como factor de riesgo de PD y DT2, además del cardiovascular o complicaciones causadas por obesidad (22). Por tal motivo, al emplear ambas valoraciones, encontramos en el grupo PD una tendencia al incremento tanto del IMC como del IC/T (**Tabla 1**) y, aunque estos dos parámetros se correlacionan de manera similar con el porcentaje de masa grasa, el IC/T mostró mayor correlación con éste (**Figura 1**). Este hallazgo es interesante por el hecho de que observamos que los sujetos con prediabetes sí; muestran RI a pesar de tener normopeso y no cursar con dislipidemia. En esta muestra, el IC/T es más preciso para determinar la composición corporal; aunque hay reportes que señalan asociación directa entre el sobrepeso y la glucemia (18) pero no con la RI en población joven,

también señalan que sujetos con normopeso pueden presentar menor secreción insulínica y menor RI (23).

Si bien existen otros ensayos para la evaluación de la sensibilidad a la insulina, aceptables por su precisión y exactitud como el Clamp hiperinsulinémico-euglucémico (24); este requiere, por un lado, personal capacitado para llevar a cabo la cateterización para la infusión de glucosa y, además, requiere un ajuste exacto de esta, ya que de lo contrario se puede sobrestimar la sensibilidad a la insulina; adicionalmente, este procedimiento también requiere que la glucemia basal de los participantes se encuentre en el rango de referencia (25). En contraparte, el índice HOMA permite evaluar la respuesta beta pancreática esperada y la RI a través de un modelo matemático que incluye el producto del valor de la glucosa e insulina en ayunas; no obstante y considerando que este varía con respecto al sexo, edad y raza, es necesario que, tal como lo mostramos en el presente, se establezcan valores de referencia del grupo de estudio, tomando como referencia el mayor percentil de sujetos sanos.

En futuros estudios deberemos considerar otros componentes de la RI, como acantosis nigricans, hiperuricemia u otros marcadores de procesos inflamatorios y de daño endotelial, que predominan en la adolescencia (26). Otro aspecto importante por considerar es la medición de otras biomoléculas, como la hormona del crecimiento, ya que la insulina pertenece a una familia de factores de crecimiento cuyo estímulo principal es la hormona del mismo nombre (27, 28), la cual, además de poseer un gran potencial en promover el crecimiento, tiene impacto metabólico (28).

CONCLUSIÓN

Los jóvenes de entre 18 y 20 años presentan RI, además de una tendencia al incremento de los niveles de insulina y del IMC. Puesto que es necesaria la detección de casos de PD y de RI en población joven para prevenir la progresión a DT2 a corta edad, es de vital importancia que se encaminen estrategias de tamizaje no solo en población de riesgo, sino en aquella aparentemente sana, debido a que, tal como

observamos en el presente, aunque los sujetos del grupo PD no mostraron dislipidemia ni alteraciones en las valoraciones antropométricas, sí mostraron aumento en los niveles de insulina y RI.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue elaborado gracias al apoyo 11250, otorgado por PRODEP al Cuerpo Académico Riesgos a la Salud UV-CA-351.

Agradecemos al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada a JCCP (No. Becario 783462).

Al área académica de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana, Campus Xalapa, por las facilidades otorgadas para la realización del presente.

REFERENCIAS

1. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001 Dic; 414(6865): 799-806. DOI: 10.1038/414799a
2. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther*. 2015 Dic; 9(6): 380-5. DOI: 10.5582/ddt.2015.01207
3. González-Chávez A. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol*. 1999 Mar; 10(1): 3-19. Disponible en: URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cardio/h-1999/h991a.pdf>
4. Federación Internacional de la Diabetes. *Diabetes Atlas de la FID*. Octava edición 2017; [en línea]. 2017 octubre. [Fecha de acceso 12 de Junio de 2019] Disponible en: URL: <http://fmdiabetes.org/atlas-idf-2017/>
5. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006 May; 29(5): 1130-9. DOI: 10.2337/dc05-2179.
6. Weir GC, Bonner-Weir S. Five of stages of evolving β -cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004 Dic; 53(suppl 3): S16-21. DOI: 10.2337/diabetes.53.suppl_3.S16.
7. Cali AM, Caprio S. Prediabetes and type 2 diabetes in youth: an emerging epidemic disease? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 Abr; 15(2): 123-7. DOI: 10.1097/MED.0b013e3282f57251
8. 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 Jul; 28(7): 412–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3899825>.
9. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2005 Abr; 115(4): 500–3. DOI: 10.1542/peds.2004-1921.
 10. Secretaría de Salud. PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-015-SSA2-2018, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus. Diario Oficial de la Federación. [en línea] 2018 mayo [Fecha de acceso 10 de junio de 2019]. Disponible en: URL: www.dof.gob.mx/normasOficiales/7112/salud2a11_C/salud2a11_C.html
 11. National Cholesterol Education Program (US) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (adult Treatment Panel III): final report. *Circulation*. 2002 Dic; 106(25): 3143–421. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485966>.
 12. Secretaría de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2017, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad. Diario Oficial de la Federación. [en línea] 2018 mayo [Fecha de acceso 12 de abril de 2019]. Disponible en: URL: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5523105&fecha=18/05/2018.
 13. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Gil MJ, et al. Body adiposity and type 2 diabetes: increased risk with a high body fat percentage even having a normal BMI. *Obesity*. 2011 Jul; 19(7): 1439–44. DOI: 10.1038/oby.2011.36
 14. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. *Nutrition*. 1956 Oct; 9(5): 480–91. Disponible en: URL: <https://escholarship.org/uc/item/6mh9f4nf>
 15. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012 Mar; 13(3): 275–86. DOI: 10.1111/j.1467-789x.2011.00952.x.
 16. Ashwell M, Lejeune S, McPherson K. Ratio of waist circumference to height may be better indicator of need for weight management. *BMJ*. 1996 Feb; 312(7027): 377. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2350287/pdf/bmj00528-0059a.pdf>.
 17. World Medical Association. Declaration of Helsinki; [en línea]. 2008 octubre. [Fecha de acceso 10 de junio de 2019] Disponible en: URL: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2008.pdf>
 18. Al Amiri E, Abdullatif M, Abdulle A, Al Bitar N, Afandi EZ, Parish M, et al. The prevalence, risk factors, and screening measure for prediabetes and diabetes among Emirati overweight/obese children and adolescents. *BMC Public Health*. 2015 Dic; 15(1): 1–9. DOI: 10.1186/s12889-015-2649-6.
 19. Ram J, Snehalatha C, Nanditha A, Selvam S, Shetty SA, Godsland IF, et al. Hypertriglyceridaemic waist phenotype as a simple predictive marker of incident diabetes in Asian-Indian men with prediabetes. *Diabet Med*. 2014 Dic; 31(12): 1542–9. DOI: 10.1111/dme.12517.
 20. Bolton-Smith C, Woodward M, Tunstall-Pedoe H, Morrison C. Accuracy of the estimated prevalence of obesity from self reported height and weight in an adult Scottish population. *J Epidemiol Community Health*. 2000 Feb; 54(2): 143–8. DOI: 10.1111/dme.12517.
 21. Kim CH, Kim HK, Kim EH, Bae SJ, Park JY. Relative contributions of insulin resistance and β -cell dysfunction to the development of Type 2 diabetes in Koreans. *Diabet Med*. 2013 Sep; 30(9): 1075–9. DOI: 10.1111/dme.12201.
 22. Hernández-Rodríguez J, Duchi-Jimbo PN. Índice cintura/talla y su utilidad para detectar riesgo cardiovascular y metabólico. *Rev Cubana Endocrinol*. Abr 2015; 26(1): 66–76. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532015000100006
 23. Kabadi UM. Major Pathophysiology in Prediabetes and Type 2 Diabetes: Decreased Insulin in Lean and Insulin Resistance in Obese. *J Endocr Soc*. 2017 Jun; 1(6): 742–50. DOI: 10.1210/js.2016-1116.
 24. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Metab*. 1979 Sep; 237(3): 214–23. DOI: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.e214.
 25. Antuna-Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Capeau J, Bastard JP. How can we measure insulin sensitivity/resistance? *Diabetes Metab*. 2011 Jun; 37(3): 179–88. DOI: 10.1016/j.diabet.2011.01.002.
 26. Ortega-Cortés R. Classic and nontraditional components of metabolic syndrome in overweight children and adolescents. *Nutr. Clín. Diet. Hosp*. 2015 Jun; 35(2): 57–66. DOI: 10.12873/352ortega
 27. Rojas-Gabulli MI, Nuñez O, Del Águila C, Briceño M, Valenzuela N. Resistencia a insulina en adolescentes obesos. *An Fac med*. 2010 Mar; 71(1): 13–7. <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v71n1/a03v71n1.pdf>
 28. Oliveira CRP, Meneguz-Moreno RA, Aguiar-Oliveira MH, Barreto-Filho JAS. Rol emergente del eje GH/IGF-I en el control cardiometabólico. *Arq. Bras. Cardiol*. 2011 Nov; 97(5): 434–9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011001400012>