

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN MEXICALI  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**



**TESIS**

**Jóvenes aparentemente sanos con un índice cintura- talla > 0.5 tienen resistencia a la insulina y alteraciones en la expresión de la bomba SERCA.**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA**

**PRESENTA**

**Oscar Eduardo Casillas Armenta**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. José Gustavo Vázquez Jiménez**

**Mexicali, Baja California**

**Noviembre de 2025**

## Carta de Dictamen de la Evaluación Escrita del Examen de Grado



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN MEXICALI**  
**COORDINACION DE INVESTIGACION Y POSGRADO**

### **CARTA DE DICTAMEN DE LA EVALUACION DE LA FASE ESCRITA DEL TRABAJO TERMINAL**

Mexicali, B.C., a 24 de noviembre del 2025.

Los abajo firmantes, miembros del Jurado Dictaminador del trabajo terminal titulado "Jóvenes aparentemente sanos con un índice cintura- talla  $> 0.5$  tienen resistencia a la insulina y alteraciones en la expresión de la bomba SERCA.", que, para obtener el Diploma de **Grado en Maestría en Ciencias en Biomedicina**, presenta la C. Oscar Eduardo Casillas Armenta, una vez concluida la evaluación correspondiente, hemos resuelto **aprobado**.

  
\_\_\_\_\_  
Dr. José Gustavo Vázquez Jiménez

*Presidente*

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Ana Gabriela  
Leija Montoya

*Sinodal*

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Tatiana Romero García

*Sinodal*

## **Agradecimientos**

A la Universidad Autónoma de Baja California y a la Facultad de Medicina y Nutrición, campus Mexicali, por aceptarme en el posgrado y permitirme acercarme a la investigación en el área médica.

A mi comité de tesis:

Al Dr. José Gustavo Vázquez Jiménez, por encontrar en él un mentor, guía y amigo, quien me ha acompañado desde la licenciatura, el servicio social y durante el posgrado.

A la Dra. Tatiana Romero García, por estar siempre al pendiente de las dificultades técnicas de los experimentos y por su apoyo en las correcciones de mi escritura en inglés.

A la Dra. Ana Gabriela Leija Montoya, quien siempre me hacía recordar las bases bioquímicas de todos los experimentos realizados.

A mis compañeros del posgrado, en especial a Jeshua y Bryan, que siempre estuvieron conmigo en los aciertos y desaciertos de los experimentos, en los cálculos mal hechos y en las preguntas de medianoche sobre cómo ser un mejor investigador cada día.

A los médicos César Hernández y Alexis Calderón, por su apoyo a lo largo de la realización de los experimentos de este proyecto de investigación.

A los integrantes de la Academia de Fisiología, quienes hicieron que el tiempo pasado en el posgrado fuera ameno.

Al Dr. Jesús Alberto Olivares, a la Bióloga Judith Hernández y a los integrantes del Laboratorio de Transducción de Señales del Departamento de Bioquímica del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, quienes me recibieron con los brazos abiertos y me permitieron conocer el trabajo en otros laboratorios del país, así como nuevas técnicas moleculares.

Por último, a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), por otorgarme una beca que me permitió enfocarme completamente en el posgrado y contribuir al crecimiento de la ciencia en mi país.

## **Dedicatoria**

Dedicado a mi familia, en especial a las dos mujeres más importantes de mi vida mi madre y mi abuela, que es gracias a su amor y apoyo he podido alcanzar todas mis metas en la vida.

## **Abreviaturas**

**ATP III:** Panel de Tratamiento de Adultos III

**AKT:** Proteína Cinasa B

**ATP:** Adenosin Trifosfato

**CA:** Circunferencia Abdominal

**Ca+:** Calcio

**CT:** Colesterol Total

**DMT2:** Diabetes Mellitus Tipo 2

**EGTA:** Ácido Etilenglicol-Bis( $\beta$ -aminoetiléter)-N,N,N') Tetra Acético

**ENSANUT:** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

**HbA1c:** Hemoglobina Glicosilada

**HDL:** Lipoproteínas de Alta Densidad

**HOMA-IR:** Modelo Homeostático de Evaluación de la Resistencia a la Insulina

**HUVEC:** Células Endoteliales de la Vena Umbilical Humana.

**ICT:** Índice Cintura Talla

**IL-6:** Interleucina 6

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**Índice TG/HDL-C:** índice triglicéridos/colesterol HDL

**IR:** Receptor de Insulina

**ISR:** Sustrato de Receptor de insulina

**JNK:** Cinasa de c-jun Terminal

**K<sup>+</sup>:** Potasio

**LDL:** Lipoproteínas de Baja Densidad

**MAPK:** Cinasas Activadas por Mitógenos

**NCEP:** Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**pAKT:** AKT fosforilado

**PBS:** Buffer de Fosfatos

**PDK1:** Proteincinasa Dependiente de Fosfoinositios 1

**PDK2:** Proteincinasa Dependiente de fosfoinositios 2

**PERK:** Proteína Cinasa activada por ARN de Doble Soporte Como la Cinasa del Retículo Endoplásmico

**PI3K:** Cinasa de Fosfatidilinositol-3

**PIP2:** Fosfatidilinositol Difosfato

**PIP3:** Fosfatidilinositol Trifosfato

**PGV:** Porcentaje de Grasa Visceral

**pJNK:** JNK Fosforilado

**pPERK:** PERK fosforilado

**PTB1:** Fosfatasa de Fosfotirosinas 1-B

**QUICKI:** Índice Cuantitativo de Control de Insulina

**RI:** Resistencia a la Insulina

**SERCA:** Bomba de Calcio del Retículo Endoplásmico y Sarcoplásmico

**SOCS:** Proteína Supresora de Señalización de Citocinas

**TG:** Triglicéridos

**TLR:** Receptores Tipo Toll

**TNF $\alpha$ :** Factor de Necrosis Tumoral Alfa

**UPR:** Respuesta a Proteínas Mal Plegadas

**VFA:** Área de Grasa Visceral

**VLDL:** Lipoproteínas de Muy Baja Densidad

## Contenido

Agradecimientos .....	3
Dedicatoria .....	4
Abreviaturas .....	5
Contenido .....	8
Índice de tablas .....	11
Índice de Figuras.....	12
Resumen.....	13
1. Introducción.....	14
2. Marco teórico .....	15
2.1 Síndrome metabólico .....	15
2.1.1 Obesidad y Dislipidemia .....	16
2.1.2 Hipertensión.....	17
2.1.3 Alteraciones del metabolismo de la glucosa .....	17
2.2 Fisiología de la Insulina.....	18
2.3 Resistencia a la insulina.....	20
2.3.1 La bomba SERCA y la homeostasis del calcio.....	22
2.4.1 Alteraciones en la expresión de SERCA y su relación con la resistencia a la insulina. ....	22
2.5 Métodos utilizados para el diagnóstico de resistencia a insulina .....	22
2.5.1 Clamp Hiperinsulinémico- euglucémico .....	23
2.5.2 Clamp hiperglucémico .....	23
2.5.3 Índice Cuantitativo de Control de Insulina (QUICKI).....	24
2.5.4 El modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina o HOMA-IR .....	24
3. Antecedentes .....	25
3.1 La Bomba SERCA como marcador de estrés del retículo. ....	25
3.2 La Bomba SERCA y la diabetes. ....	26
4. Planteamiento del problema.....	28
5. Justificación.....	29

6. Hipótesis y Objetivos .....	31
6.1 Hipótesis .....	31
6.1.1 Hipótesis nula .....	31
6.1.2 Hipótesis alterna .....	31
6.2 Objetivo General: .....	31
6.3 Objetivos específicos: .....	31
7. Materiales y Métodos .....	32
7.1 Diseño del estudio: .....	32
7.2 Descripción de la población .....	32
7.3 Calculo del tamaño de muestra: .....	32
7.4 Criterios de selección.....	32
7.4.1 Criterios de inclusión .....	32
7.4.2 Criterios de exclusión .....	32
7.4.3 Criterios de eliminación .....	32
7.5 Variables .....	33
7.6 Determinación de composición corporal, estatura e ICT.....	34
7.7 Intervención con dieta estandarizada .....	35
7.8 Extracción de sangre periférica, determinación de glucosa capilar y perfil de lípidos. .....	35
7.9 Almacenamiento de las muestras .....	36
7.10 Determinación de niveles de insulina en sangre.....	36
7.11 Cálculo de índice HOMA-IR en ayuno y posprandial. ....	36
7.12 Western Blot en plaquetas .....	37
7.13 Análisis estadístico .....	38
7.14 Aspectos éticos.....	39
8. Resultados .....	39
8.1 Características de los participantes: .....	39
8.2 Un ICT-Elevado se asocia con menores niveles de colesterol HDL .....	40
8.3. Un ICT-Elevado se asocia con un índice triglicéridos/HDL más elevado.....	41
8.4 Un ICT-Elevado no se asocia a cambios en los niveles de glucosa capilar .....	42
8.5 Un ICT-Elevado 0.5 se asocia con niveles elevados de insulina en ayuno y posprandial .....	42
8.6 Un ICT-Elevado tiene un HOMA-IR alterado en ayuno como posprandial .....	43

8.7 Las plaquetas de personas con un ICT-Elevado presentan niveles más altos de bomba SERCA.....	44
8.8 Las plaquetas de personas con un ICT-Elevado presentan estrés del RE. ....	44
8.9 Las plaquetas de personas con un ICT-Elevado tienen mayor fosforilación de JNK	44
9. Discusión.....	46
10. Conclusiones.....	48
11. Bibliografía .....	50
Anexos .....	55
Anexo A. Aprobación por comité de ética .....	55
Anexo B. Consentimiento informado.....	56
Anexo C. Dieta estandarizada dada a pacientes al momento de la intervención.....	58

## **Índice de tablas**

Tabla 1. Variables y su operacionalización.....	33
Tabla 2. Anticuerpos utilizados y su concentración.....	37
Tabla 3. Características de los participantes.....	39

## Índice de Figuras

Figura 1. Efecto de la obesidad y la hipertensión en el desarrollo de resistencia a la insulina.....	21
Figura 2. Efectos de los inductores de estrés del retículo en la bomba SERCA.....	26
Figura 3. Efecto del ácido palmítico en SERCA 2 y p AKT .....	27
Figura 4. Expresión de la bomba SERCA en relación con el diagnóstico de DMT2.....	27
Figura 5. El ICT-Elevado se asocia con mayor riesgo metabólico .....	41
Figura 6. El ICT-Elevado se relaciona con resistencia a la insulina. ....	42
Figura 7. El ICT-Elevado se asocia con estrés del retículo endoplasmático .....	43
Figura 8. Un ICT-Elevado se relaciona con mayor fosforilación de JNK.....	45

## Resumen

**Introducción:** La diabetes es una enfermedad crónico degenerativa que representa un problema de salud en México; toda vez que, cerca del 20% de la población mexicana tiene este padecimiento, cabe destacar que más del 90% de la población que padece esta enfermedad presentó previamente sobrepeso u obesidad; de tal manera que resolver los mecanismos fisiopatológicos que presentan las personas con alteraciones en el metabolismo de los lípidos, ayudará a comprender mejor el desarrollo de la enfermedad e identificar potenciales blancos terapéuticos. Recientemente se identificó que incubaciones de altas concentraciones de ácidos grasos saturados en un modelo de células endoteliales de cordón umbilical humano produjo un efecto bifásico en los niveles de expresión de la bomba de calcio SERCA; con un incremento en expresión como un mecanismo inicial y posteriormente una reducción en los niveles de esta proteína; este último evento se asoció con la presencia de resistencia a la insulina. Por otro lado, las plaquetas de pacientes con diabetes mellitus presentan menores niveles de expresión de bomba SERCA en comparación con personas aparentemente sanas. Por tal motivo nos resultó imperante estudiar la expresión de SERCA en las plaquetas de personas jóvenes que presentan sobrepeso y así poder determinar si las alteraciones en expresión de esta proteína se asocian con la presencia de resistencia a la insulina.

**Objetivo:** Determinar si las personas jóvenes con sobrepeso y obesidad presentan alteraciones en la expresión de la bomba de calcio SERCA y analizar si estas variaciones en los niveles de esta proteína se asocian con la presencia de resistencia a la insulina.

**Material y Métodos:** Por medio de una investigación observacional, transversal con diseño de medidas repetidas de tipo muestra dividida. Se reclutaron a alumnos de tercer semestre inscritos a la carrera de Médico de la Facultad de Medicina Mexicali de la UABC que tuvieron edades de entre 18 y 25 años con un índice de masa corporal  $>18.5$  y  $<40$ , a los cuales se les realizaron medidas antropométricas para determinar la presencia de alteraciones en el índice cintura talla; posteriormente se les realizó un toma de muestra sanguínea para cuantificar los niveles de glucosa, insulina y lípidos. Por otro lado, a las muestras se les realizó una extracción de plaquetas para determinar los niveles de expresión de SERCA.

**Conclusiones:** Las plaquetas de personas jóvenes con alteraciones en la índice cintura talla tienen mayores niveles de bomba de calcio SERCA, esta alteración es representativa de una respuesta conocida como estrés del retículo endoplásmico; misma que facilita la instauración de resistencia a la insulina.

**Palabras clave:** Índice cintura talla, obesidad, sobrepeso, dislipidemia, SERCA, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2

## 1. Introducción.

El síndrome metabólico es un conjunto de trastornos constituido por un grupo de padecimientos entre los que se incluyen sobrepeso, obesidad, dislipidemias, hipertensión y resistencia a la insulina, los cuales de no modificarse pueden llegar al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles como lo es enfermedades cerebrovasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y de última instancia la muerte (Ighbariya & Weiss, 2018). En México, las cifras son alarmantes, según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2023). La población mayor de 20 años presenta un 75.2% de obesidad y sobrepeso, así mismo, la prevalencia de prediabetes y diabetes es de 22.1% y 18.3% respectivamente. Cabe destacar que cerca del 90% de las personas que padecen DMT2 tuvieron antecedente de sobrepeso u obesidad, lo cual confiere una, relación directa entre estas dos entidades.

Con la finalidad de identificar las alteraciones moleculares que se presentan durante un estado de dislipidemia y el desarrollo de DMT2. Reportaron que altas concentraciones de ácidos grasos producían resistencia a la insulina en un modelo de células endoteliales, y que previo a desarrollar esta alteración, las células presentaron alteraciones en la expresión de la bomba de calcio del retículo sarco/endoplásmico (SERCA).

Un mecanismo molecular asociado a la aparición de diabetes en una persona con sobrepeso u obesidad son las alteraciones en la bomba de calcio del retículo endoplásmico y sarcoplásmico (SERCA) (Galindo-Hernandez et al., 2020). Esto se da gracias aumento de ácidos grasos saturados en la dieta, los cuales disminuyen la cantidad de la bomba SERCA produciendo estrés en el retículo endoplásmico y la activación de proteínas que terminan en mermar la actividad del receptor de insulina con su consecuente desarrollo de resistencia a la insulina e instauración de diabetes (Vazquez-Jimenez et al., 2016). Por lo tanto, conocer los patrones moleculares relacionados a la fisiopatología del desarrollo de resistencia a la insulina y relacionarlos con alteraciones a niveles clínicos en estados previos al desarrollo de las complicaciones crónicas es la finalidad de este trabajo.

## 2. Marco teórico

### 2.1 Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un grupo de alteraciones metabólicas que incluyen alteraciones en el metabolismo de lípidos (donde entran las entidades conocidas como dislipidemia y obesidad), alteraciones cardiovasculares (como lo son modificaciones en los valores de presión arterial) y disfunción en el metabolismo de la glucosa (como la resistencia a la insulina) (Fahed et al., 2022).

De acuerdo con los datos de la ENSANUT 2021, en México la prevalencia de síndrome metabólico en adultos mayores de 20 años es del 45.3%. Siendo los componentes más importantes dentro de la población mexicana un diámetro de cintura elevado y dislipidemias que es una disminución del colesterol HDL y aumento de los triglicéridos, estando presentes en un 79%, y 77.1% de todos los encuestados con síndrome metabólico, respectivamente (Campos-Nonato et al., 2025).

El diagnóstico de síndrome metabólico se realiza según el Panel de Tratamiento de Adultos III (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) por sus siglas en inglés (Huang, 2009) por la presencia de 3 o más de las siguientes características:

1. Colesterol HDL < 1,0 mmol/L (40 mg/dl) en hombres, < 1,3 mmol/L (50 mg/dl) en mujeres o en tratamiento hipolipemiente.
2. Triglicéridos en sangre > 1,7 mmol/L (150 mg/dl) o tratamiento para la reducción de los triglicéridos.
3. Diámetro de cintura > 102 cm en hombres o > 88 cm en mujeres.
4. Presión arterial > 130/85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo.
5. Glucosa en sangre superior a 5,6 mmol/L (100 mg/dl) o tratamiento hipoglucemiente.

Todos los componentes del diagnóstico de síndrome metabólico teniendo como punto de partida las alteraciones en los lípidos y la obesidad central, con llevan a una inflamación de bajo grado, disfunción endotelial, menor sensibilidad a la insulina que culmina en un aumento de enfermedades cardiovascular aterosclerótica, prediabetes y DMT2.

### 2.1.1 Obesidad y Dislipidemia

El síndrome metabólico incluye una serie de parámetros clínicos y antropométricos, entre los cuales se encuentran la circunferencia abdominal, los niveles séricos de triglicéridos y el colesterol HDL, todos ellos indicadores clave en la evaluación del riesgo cardiometabólico (Feingold KR, 2023).

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2023c) define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa corporal que representa un riesgo para la salud, estableciendo como criterio diagnóstico un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>. Esta condición se clasifica en tres grados, según el valor del IMC:

- Obesidad grado I: IMC de 30 a 34.9 kg/m<sup>2</sup>;
- Obesidad grado II: IMC de 35 a 39.9 kg/m<sup>2</sup>;
- Obesidad grado III: IMC igual o mayor a 40 kg/m<sup>2</sup>.

Además del IMC, existen otros indicadores antropométricos útiles para valorar la adiposidad corporal. Entre ellos destaca la circunferencia abdominal, cuyo punto de corte se ha establecido en  $\geq 88$  cm para mujeres y  $\geq 102$  cm para hombres, umbrales a partir de los cuales ya se considera que existe riesgo metabólico (Amirabdollahian & Haghghatdoost, 2018). Otro parámetro relevante es el índice cintura-talla (ICT), que se considera alterado cuando supera un valor de 0.50. Diversos estudios han señalado que el ICT presenta una mayor capacidad predictiva en cuanto a morbilidad y mortalidad por enfermedades metabólicas, incluso por encima del IMC (Ross et al., 2020).

En relación con la epidemiología de la obesidad, la OMS (2023d) estima que existen alrededor de 650 millones de personas mayores de 18 años con esta condición a nivel mundial. En México, los datos más recientes de la Encuesta Nacional de Salud (2023) indican que el 75.2 % de la población adulta (mayores de 20 años) presenta sobrepeso u obesidad. Este problema afecta con mayor frecuencia a las mujeres (76.8 %) que a los hombres (73.1 %). Asimismo, se reportó un incremento del 21.4 % en la prevalencia de obesidad en el año 2022 en comparación con el 2006, lo cual evidencia una tendencia preocupante.

La presencia de obesidad suele estar estrechamente vinculada con otras alteraciones metabólicas, como las dislipidemias. Estas se definen como desequilibrios en los niveles de lípidos plasmáticos, caracterizados por elevaciones en los triglicéridos (TG), el colesterol total (CT), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o de baja densidad (LDL), y una disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Dichas alteraciones reflejan una disfunción en el metabolismo lipídico, y se estima que entre el 60 % y el 70 % de las personas con obesidad presentan algún tipo de dislipidemia (Feingold KR, 2023). Tanto la obesidad como las dislipidemias forman parte de las alteraciones clínicas que caracterizan al síndrome metabólico, junto con la hipertensión arterial (Lin & Li, 2021).

### 2.1.2 Hipertensión.

La hipertensión se asocia fuertemente con el síndrome metabólico, en parte debido a la fisiopatología compartida con las dislipidemias y la obesidad (Stanciu et al., 2023). Este trastorno se caracteriza por la elevación sostenida de la presión arterial, lo que incrementa la dificultad del corazón para bombear la sangre adecuadamente y cubrir las necesidades metabólicas del organismo (Campos-Nonato et al., 2023). La mayoría de las guías internacionales para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión establecen como umbral valores de presión arterial sistólica iguales o superiores a 140 mmHg y/o presión arterial diastólica iguales o superiores a 90 mmHg medidas en varias ocasiones (Unger et al., 2020).

Respecto a la epidemiología, la Organización Mundial de la Salud (2023a) estima que en el mundo residen aproximadamente 1,280 millones de adultos entre 30 y 78 años con hipertensión, de los cuales solo el 42 % reciben tratamiento, y de estos, únicamente el 21% lograron un control adecuado en sus cifras de presión arterial. En México, según la ENSANUT 2022, el 47.8 % de los adultos mayores de 20 años presenta hipertensión; de estos, el 65.8 % desconocía su diagnóstico hasta el momento en que se realizó la encuesta, y entre aquellos que conocían el diagnóstico y se encontraban en tratamiento, solo el 33.7 % alcanzaba cifras de presión arterial adecuadas (Campos-Nonato et al., 2023).

### 2.1.3 Alteraciones del metabolismo de la glucosa

El síndrome metabólico, también es conocido como síndrome de resistencia a la insulina, ya que el conjunto de alteraciones metabólicas producidas por la presencia simultánea de obesidad, dislipidemias e hipertensión, favorecen un estado de resistencia a la insulina. Lo que lleva a un incremento progresivo de la glucosa sérica. Si no se controla, este proceso puede iniciar con prediabetes y evolucionar hacia diabetes mellitus tipo 2 (DMT2. (Ighbariya & Weiss, 2018).

La prediabetes se define como una condición en la que existe una alteración en el metabolismo de la glucosa, sin que se cumplan los criterios diagnósticos para diabetes. Según los parámetros establecidos, se considera prediabetes cuando la glucosa en ayuno se encuentra entre 100 y 125 mg/dL, o cuando la hemoglobina glucosilada (HbA1c) se ubica entre 5.7 % y 6.4 %. Por otro lado, el diagnóstico de diabetes mellitus se confirma si se presentan uno o más de los siguientes criterios: glucosa en ayuno  $\geq 126$  mg/dL, HbA1c  $\geq 6.5$  %, prueba de tolerancia a la glucosa  $\geq 200$  mg/dL o glucosa al azar  $\geq 200$  mg/dL en presencia de síntomas clásicos como poliuria, polidipsia, polifagia o pérdida de peso no explicada (Basto-Abreu et al., 2023).

La diabetes es una de las patologías más relevantes a nivel global, tanto por su alta prevalencia como por su papel central en la fisiopatología del síndrome metabólico. En 2014, la Organización Mundial de la Salud (2023a) estimó que 422 millones de personas vivían con diabetes.

En cuanto al panorama de diabetes y prediabetes en México según datos de ENSANUT 2022 indican una prevalencia de prediabetes del 22.1 % y de diabetes del 18.3 %, siendo que el 5.8 % de los casos fueron de nuevo diagnóstico al momento de la encuesta (Basto-Abreu et al., 2023). La progresión de la prediabetes a la diabetes ocurre cuando la resistencia a la insulina persiste y no se aborda adecuadamente. Por ello, resulta fundamental conocer los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la resistencia a la insulina y su evolución final a diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

## **2.2 Fisiología de la Insulina**

La insulina es una hormona peptídica que consta de dos cadenas, una A de 21 aminoácidos, unido a una cadena B de 30 aminoácidos unidos por dos puentes disulfuro la cual es liberada por las células beta en el páncreas (Shen et al., 2019). La liberación de la insulina por medio de la células beta se estimula por la ingesta de alimentos; en la cual, la glucosa de los alimentos es absorbida por las células del epitelio intestinal, una vez esta entra a circulación mediante los canales GLUT 1 la glucosa migra hacia el interior de la célula beta pancreática, esta es metabolizado mediante glucólisis y cadena de transporte de electrones para producir adenosín trifosfato (ATP); el cual se une a canales de fuga de potasio (K<sup>+</sup>) dependientes de ATP, causando que esos se cierren acumulando cargas positivas en el interior celular despolarizando la célula beta permitiendo la apertura de canales de calcio (Ca<sup>+</sup>) dependientes de voltaje, generando la liberación de vesículas con insulina preformada lo cual dura entre 5 a 10 minutos siendo esto la primera fase de liberación, la segunda fase consiste en la formación de insulina de novo, y liberarla hasta que se normalicen los niveles de glucosa en sangre (Kalwat & Cobb, 2017).

Una vez que la insulina se une al receptor de insulina (IR) en la membrana de tejido adiposo y músculo esquelético, el cual es un receptor de tirosina-kinasa el cual consta de 4 subunidades 2 alfa extracelulares y 2 beta intracelulares, las cuales se fosforilan entre ellas permitiendo el reclutamiento del sustrato del receptor de insulina (IRS1/2), que inicia con dos vías una de ellas es la de MAP cinasas (MAPK) cuya finalidad es el crecimiento y desarrollo celular (Petersen & Shulman, 2018). La otra vía está involucrada con la captación de glucosa que inicia con el acoplamiento del IR con IRS1/2 sirviendo como sitio de anclaje para la cinasa de fosfatidilinositol-3 (PI3K), la cual convierte fosfatidilinositol difosfato (PIP<sub>2</sub>) en fosfatidilinositol trifosfato (PIP<sub>3</sub>), sirviendo para el reclutamiento de la proteincinasa dependiendo de fosfoinositido 1 y 2 (PDK1/2), la cual fosforila a AKT, esta fosforila a la proteína AS160, con la cual se pueden liberar las vesículas contenedoras de GLUT4 captando glucosa por los tejidos, además de fosforilar proteínas implicadas con el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Las alteraciones encontradas en el síndrome metabólico alteran esta vía de señalización producción resistencia a la insulina. (Lopez et al., 2023).

### 2.3 Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se define como una condición en la que los tejidos presentan una respuesta disminuida a concentraciones normales de insulina (Lee et al., 2022). Esta alteración afecta diversas rutas metabólicas, entre ellas la captación de glucosa en tejidos periféricos como el músculo esquelético y el tejido adiposo, así como la síntesis de glucógeno, lípidos y proteínas. Además, contribuye a una mayor producción hepática de glucosa. Si esta condición no se corrige, puede progresar hacia prediabetes y, eventualmente, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (Vázquez-Jiménez et al., 2017).

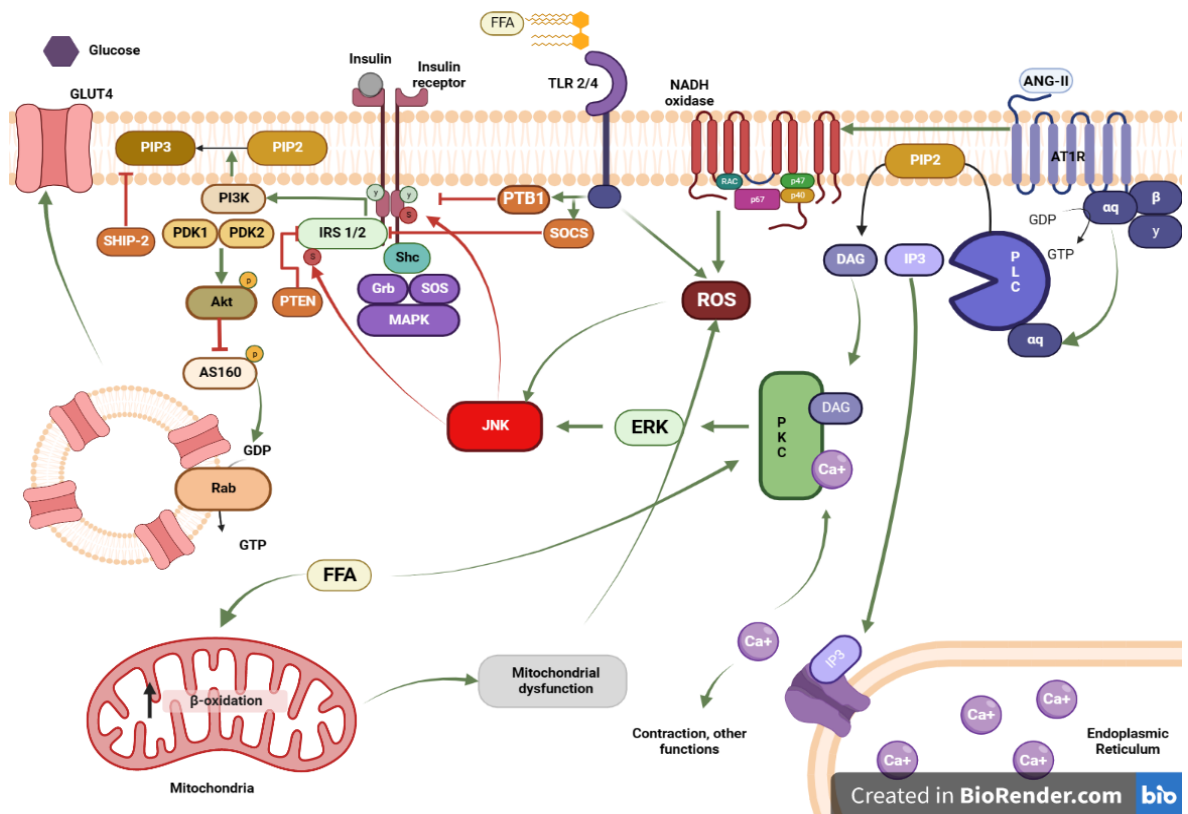
Diversos mecanismos moleculares contribuyen al desarrollo de la resistencia a la insulina, siendo los principales la obesidad, las dislipidemias y la hipertensión. Estos factores inducen alteraciones en la señalización de insulina en tejidos periféricos como el tejido adiposo y el músculo esquelético. Una de las principales vías afectadas es la fosforilación en residuos de serina del IR y del sustrato del IRS, lo que compromete la activación de las rutas intracelulares dependientes de insulina. Una proteína clave que funge como regulador negativo de la vía de señalización de insulina es la cinasa de c-jun terminal (JNK) (Lopez et al., 2023).

La hipertensión puede activar JNK mediante una estimulación constante del eje renina-angiotensina-aldosterona. La angiotensina II al unirse a su receptor tipo 1 (AT1R) el cual es un receptor de siete segmentos transmembranales acoplado a proteína Gq, activa la fosfolipasa C que a su vez genera inositol trifostato (IP3) y diacilglicerol (DAG), a partir del fosfatidilinositol difosfato de la membrana plasmática. El IP3 al unirse su receptor canal (IP3R) promueve la liberación de calcio ( $\text{Ca}^{+}$ ) desde el retículo endoplasmático, mismo que junto al DAG activa la proteína cinasa C (PKC), esta cinasa finalmente activará a JNK (Lopez et al., 2023). Asimismo, la activación de NADH oxidasa por AT1R genera especies reactivas de oxígeno, las cuales también contribuyen a la activación de JNK. Este es un paso crucial, dado que JNK puede fosforilar en residuos de serina al IR y al IRS, bloqueando la señalización de la insulina (Lopez et al., 2023)

La obesidad puede inducir la activación de JNK mediante un factor proinflamatorio crónico de bajo grado, caracterizado por niveles elevados de citocinas, como la interleucina 6 (IL-

6) y el factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ) (Wondmkun, 2020). Así mismo, los ácidos grasos saturados pueden interactuar con los receptores tipo Toll (TLR), promoviendo vías proinflamatorias y activación de JNK (Solinas & Becattini, 2017). Además la activación de los TLR incrementa la expresión de proteínas reguladoras en la señalización de insulina como lo es la proteína supresora de señalización de citocinas (SOCS) y la fosfatasa de fosfotirosinas 1-B (PTB1) encargadas de regular a la baja la señalización del receptor de insulina y el IRS (Lopez et al., 2023).

Adicionalmente los ácidos grasos saturados dentro de la célula aumentan la beta oxidación, lo que genera una gran cantidad de especies reactivas de oxígeno, y con ello estrés mitocondrial que favorece la activación JNK (Nakamura et al., 2009). Una proteína cuya alteración relacionada con estos efectos es calcio ATPasa del retículo sarco/endoplásmico (SERCA), cuyo papel en la resistencia a la insulina se describe a continuación (Figura 1).



**Figura 1.** Efecto de la obesidad y la hipertensión en el desarrollo de resistencia a la insulina (Lopez et al., 2023).

### 2.3.1 La bomba SERCA y la homeostasis del calcio.

SERCA es una proteína que se encuentra en el retículo endoplasmático, cuya función es introducir el calcio del espacio intracelular al interior del retículo mediante ATP. (Flaumenhaft, 2016). SERCA es codificada por tres genes distintos: SERCA 1, SERCA 2 y SERCA 3 que a su vez expresan distintas isoformas, las cuales incluyen SERCA 1 a-b, SERCA 2 a-b, SERCA 3 a-c que tienen una homología de 84% para SERCA 2 y de 75% para SERCA 3 con respecto a SERCA (Xu & Van Remmen, 2021). Cada isoforma de SERCA tiene una localización diferente encontrando las isoformas de 1 y 2 de SERCA en músculo esquelético, SERCA 2a y 2b en músculo cardiaco, SERCA 2b y todas las isoformas de SERCA 3 en los demás tejidos (Xu & Van Remmen, 2021). Estas isoformas de SERCA se han visto alteradas en los estados de resistencia a la insulina y diabetes (Flaumenhaft, 2016).

### 2.4.1 Alteraciones en la expresión de SERCA y su relación con la resistencia a la insulina.

El retículo endoplasmático se encarga del adecuado plegamiento de proteínas, esto lo realiza mediante un ambiente rico en  $Ca^{2+}$ , este se propicia mediante la actividad de la bomba SERCA (Caspersen et al., 2000). En la obesidad existe una gran cantidad de ácidos grasos libres, especialmente ácidos grasos saturados, los cuales disminuyen la actividad de la bomba SERCA (Vazquez-Jimenez et al., 2016), produciendo una disminución de la cantidad de calcio dentro del retículo activando la respuesta a proteínas mal plegadas (UPR), en la que se activa una proteína efectora llamada proteína cinasa activada por ARN de doble soporte como la cinasa del retículo endoplasmático (PERK) la cual tiene dominios sensores de calcio dentro del retículo endoplasmático, cuando este disminuye se desacoplan de una chaperona llamada BiP para mantener un mejor plegamiento proteico. Al desacoplarse BiP permite a PERK formar trímeros o tetrámeros y autofosforilarse (Hetz et al., 2020), activando a JNK e induciendo resistencia a la insulina (Vazquez-Jimenez et al., 2016).

## **2.5 Métodos utilizados para el diagnóstico de resistencia a insulina**

Existen diversos métodos para el diagnóstico de resistencia a la insulina, sin embargo, estos casi no son utilizados en la práctica clínica ya que se evalúa principalmente el metabolismo de la glucosa (Freeman et al., 2023).

El estándar de oro para el diagnóstico de resistencia a insulina es la técnica de *clamp* la cual es compleja, altamente invasiva y debido a su poca utilidad clínica es más utilizada para la investigación; debido a que permite conocer la captación de glucosa y sensibilidad en hígado, músculo y función de las células  $\beta$  del páncreas, sin embargo, por su complejidad existen otros métodos más sencillos para su diagnóstico (Basila et al., 2011).

#### 2.5.1 Clamp Hiperinsulinémico- euglucémico

Esta técnica fue desarrollada por DeFronzo et al. (1979) Consiste en administrar dosis elevadas de insulina (hiperinsulinemia), de modo que la cantidad de glucosa captada por los tejidos sea proporcional a una dosis de infusión exógena. Para ello, se conecta al sujeto a dos vías: una para la infusión continua de glucosa y otra para la toma de muestras sanguíneas. Una vez instaladas ambas vías, se administra insulina para alcanzar concentraciones plasmáticas de aproximadamente 100  $\mu\text{U/mL}$ , superiores al valor fisiológico, junto con glucosa para mantener niveles constantes de aproximadamente 90 mg/dL. Durante el procedimiento, se realizan mediciones de glucosa cada 5 minutos hasta alcanzar un "período de estabilidad" (steady state), definido como variaciones menores al 5 % durante al menos 30 minutos. A partir de este periodo, se calculan dos parámetros: el valor M, correspondiente a la tasa de infusión de glucosa, y el índice de sensibilidad a la insulina (ISI), también conocido como M/I, que se obtiene al dividir la glucosa metabolizada (M) entre la concentración plasmática de insulina (I).

#### 2.5.2 Clamp hiperglucémico

Igual desarrollado por DeFronzo (1979) consiste en mantener concentraciones plasmáticas de glucosa aproximadamente de 125 mg/dl durante un periodo de dos horas. En el cual se realizan mediciones cada 5 minutos de glucosa, y cada 10 minutos de insulina, péptido c y proinsulina con el fin de analizar las fases de liberación de la insulina (Elahi, s. f.).

Cabe señalar que con estos métodos no se han encontrado puntos de corte efectivos para el diagnóstico de resistencia a insulina. Esto se debe a que su complejidad técnica y operativa los hace poco viables para su uso en la práctica clínica. (Basila et al., 2011).

### 2.5.3 Índice Cuantitativo de Control de Insulina (QUICKI)

Fue desarrollado por Katz et al. (2000) y se calcula mediante la fórmula:  $1 / [\log(I_0) + \log(G_0)]$ , donde  $I_0$  representa los niveles de insulina en ayuno y  $G_0$  los niveles de glucosa en ayuno. El índice QUICKI se propone como una alternativa práctica para evaluar la resistencia a la insulina, especialmente ante la complejidad técnica de los métodos tipo clamp. Además, se ha reportado una buena correlación entre QUICKI y los resultados obtenidos por la técnica de clamp hiperinsulinémico- euglicémico.

### 2.5.4 El modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina o HOMA-IR

HOMA-IR, por sus siglas en inglés *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*, fue desarrollado por Matthews et al. (s. f.) permite estimar la sensibilidad a la insulina a partir de la función de las células  $\beta$  pancreáticas, mediante un modelo matemático.

El cálculo de HOMA-IR se realiza con la siguiente fórmula:  $\text{HOMA-IR} = (\text{Insulina en ayuno} \times \text{Glucosa en ayuno}) / 22.5$ , donde la insulina se expresa en  $\mu\text{U/mL}$  y la glucosa en  $\text{mmol/L}$ .

Adicionalmente, este modelo puede emplearse para estimar la función de las células  $\beta$  mediante la fórmula:

$$\text{HOMA-}\beta = [20 \times \text{Insulina en ayuno } (\mu\text{U/mL})] / [\text{Glucosa en ayuno } (\text{mmol/L}) - 3.5].$$

## 2.6 Utilidad clínica los métodos diagnósticos de resistencia a la insulina:

La resistencia a la insulina se evalúa principalmente a través de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. No obstante, los métodos diagnósticos específicos para la resistencia a la insulina también se utilizan como herramientas en la práctica clínica, siendo el HOMA-IR y sus variantes los más empleados para este propósito.

Sin embargo, existen múltiples variaciones en los valores de HOMA-IR entre diferentes grupos poblacionales, lo que dificulta la propuesta de puntos de corte universales. Además, el uso de este índice, por sí solo, no permite establecer un diagnóstico definitivo de

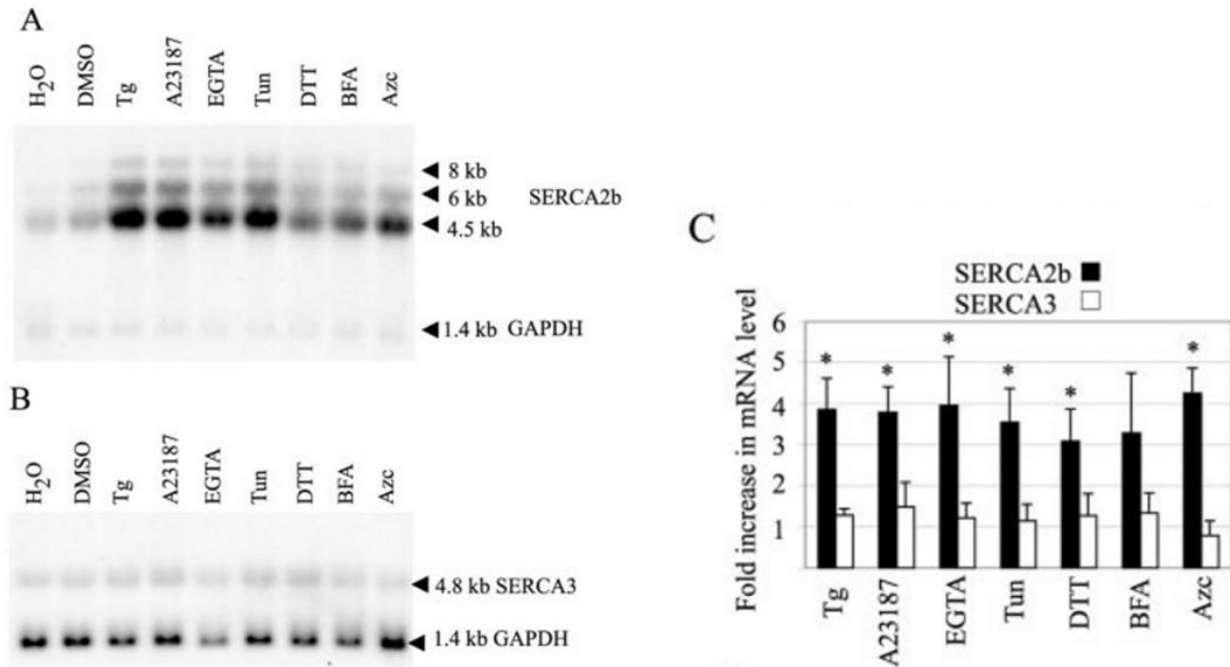
patología, por lo que debe interpretarse en conjunto con otras alteraciones clínicas, como las que conforman el síndrome metabólico.(Wallace et al., 2004).

Debido a esta variabilidad en los valores del HOMA-IR se han llevado a cabo diversos estudios para evaluar los puntos de corte dependiendo de edad y enfermedades concomitantes. En México, se realizó un estudio en jóvenes de entre 18 y 24 años, pertenecientes a la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en el que se propusieron puntos de corte de 2.3 para hombres y 2.9 para mujeres como valores de referencia para HOMA-IR (Murguía-Romero et al., 2014). Estos valores se consideran actualmente como referencia en jóvenes mexicanos.

### **3. Antecedentes**

#### **3.1 La Bomba SERCA como marcador de estrés del retículo.**

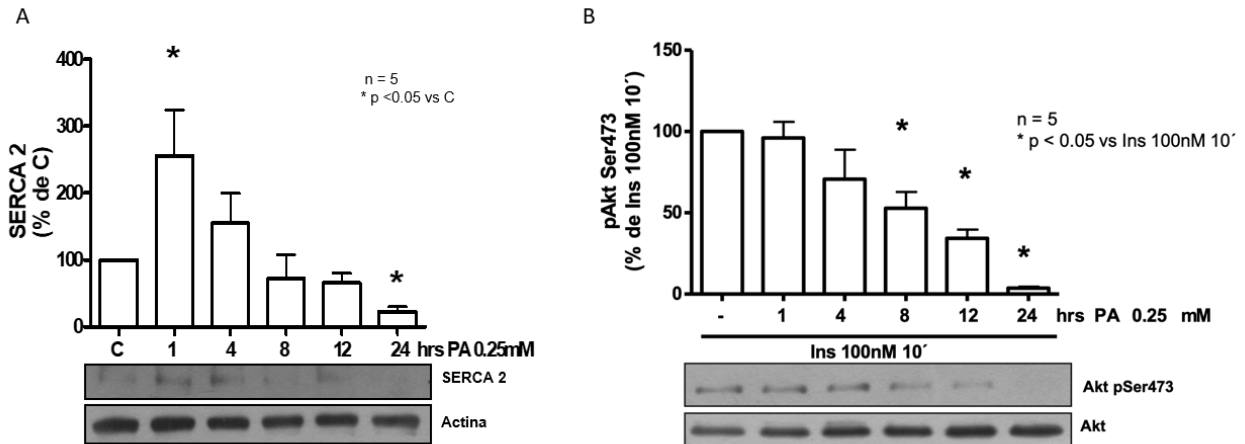
Caspersen (2000) demostró que el uso de agentes inductores de estrés en el retículo endoplasmático como tunicamicina, inhibidores directos de la bomba SERCA (como taspigargina), o secuestradores de calcio como el ácido etilenglicol-bis( $\beta$ -aminoetiléter)-N,N,N'-tetraacético (EGTA), provocan una disminución del calcio disponible dentro del retículo. Esta reducción ocasionó un mal plegamiento proteico y activa la vía UPR. En este contexto la isoforma SERCA 2b fue la más involucrada (Figura 2 A y C), mientras que la isoforma SERCA 3 no evidenció cambio al estrés del retículo (Figura 2 B y C). Concluyendo que la isoforma de SERCA 2b es la activa durante el estrés de retículo, siendo capaz de activar la vía UPR.



**Figura 2.** Efectos de los inductores de estrés del retículo en la bomba SERCA. (A) Efectos de los inductores de estrés de retículo en la bomba SERCA 2b. (B) Efectos de los inductores de estrés de retículo en la bomba SERCA 3. (C) Gráficos que demuestran el efecto de SERCA 2b como marcador de estrés de retículo endoplasmático. Azc: Ácido L-azetidina-2-carboxilo, BFA: Brefeldina, DTT: Ditiotreitolo, EGTA: Ácido etilenglicol-bis(β-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético, tg: tapsigargina, Tun: Tunicamicina (Caspersen et al., 2000).

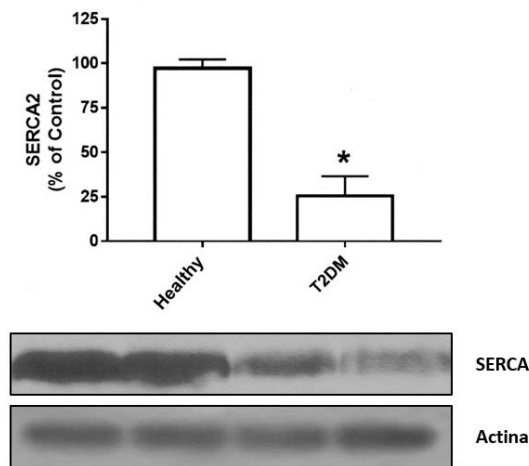
### 3.2 La Bomba SERCA y la diabetes.

El estímulo con el ácido graso saturado palmítico en un modelo de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) provocó un efecto bifásico en la expresión de la bomba SERCA 2: con un aumento en la primera hora, seguido de una disminución progresiva hasta casi ser indetectable a las 24 horas (Figura 3 A). Paralelamente se evaluó la respuesta a la insulina a través de la actividad de AKT fosforilado (pAKT) con un efecto de disminución progresivo el cual tiene un impacto significativo a las 8 horas del estímulo que se relaciona a la disminución de la expresión de SERCA 2 (Figura 3 B). Esto posiciona a SERCA 2 como un componente relevante en la fisiopatología de la resistencia a la insulina (Vazquez-Jimenez et al., 2016).



**Figura 3.** Efecto del ácido palmítico en SERCA 2 y p AKT. (A) expresión de SERCA al estímulo con ácido palmítico (B) expresión de pAKT al estímulo con ácido palmítico. Modificado de (Gustavo Vazquez-Jimenez et al., 2016).

Estos hallazgos se han replicado en pacientes con DMT2, Galindo-Hernandez et al. (2020) compararon los niveles de expresión de la bomba SERCA en personas sanas y con pacientes con DMT2, observando que en los pacientes con DMT2 tienen una menor expresión de la Bomba SERCA (Figura 4), similar a lo observado en las células HUVEC estimuladas con ácido palmítico por 24 horas. Además, se evidenció una relación inversa entre los niveles de **HbA1c** y la cantidad de bomba SERCA, lo que refuerza su papel en el descontrol metabólico característico de la DMT2.



**Figura 4.** Expresión de la bomba SERCA en relación con el diagnóstico de DMT2. Modificado de (Galindo-Hernandez et al., 2020).

#### **4. Planteamiento del problema.**

El síndrome metabólico afecta al 45.3% de la población en México, teniendo una alta relación con el desarrollo de prediabetes y su evolución a DMT2, la cual es uno de los principales problemas de salud pública en México, con una incidencia que va en aumento, según los datos más recientes de la ENSANUT (2022), alcanza al 18.3 % de la población adulta mayor de 20 años. Esta situación se agrava porque aproximadamente el 80 % de las personas diagnosticadas con diabetes presentan antecedentes de sobrepeso u obesidad, que es uno de los principales componentes del síndrome metabólico en México (Campos-Nonato et al., 2025). A pesar de los esfuerzos por controlar el peso corporal y los niveles de glucosa en sangre, persisten grandes vacíos en la comprensión de los mecanismos moleculares que anteceden al desarrollo clínico de la diabetes, limitando con ello las oportunidades de intervención temprana.

Uno de los aspectos menos explorados es el papel de la bomba SERCA en las etapas iniciales de la disfunción metabólica. Estudios recientes han demostrado que la exposición a ácidos grasos saturados, induce un descenso progresivo en la expresión de la bomba SERCA (Vazquez-Jimenez et al., 2016). Esta situación inicia una respuesta de estrés celular conocida como UPR, la cual desencadena señales proinflamatorias y genera una interferencia directa en la vía de señalización de la insulina, facilitando así la instauración de resistencia a esta hormona. Si bien estos hallazgos han sido confirmados en modelos celulares y en pacientes con diagnóstico de DMT2 (Galindo-Hernandez et al., 2020), existe un vacío de información sobre lo que ocurre en etapas previas, es decir, en personas sanas, que ya presentan marcadores de riesgo relacionados con adiposidad como lo es el ICT el cual ha sido propuesto como un marcador sencillo para predecir riesgo cardiometabólico.

Por tanto, este trabajo busca cubrir esa brecha de conocimiento: explorar con la siguiente pregunta de investigación: ¿Los jóvenes aparentemente sanos, pero con sobrepeso u obesidad y un ICT-Elevado presentan cambios en la expresión de la bomba SERCA y estos cambios se correlacionan con índices clínicos y bioquímicos de resistencia a la insulina? Abordar esta cuestión no solo permitirá profundizar en la fisiopatología temprana del síndrome metabólico, sino que podría abrir la puerta a estrategias de prevención.

## 5. Justificación

El síndrome metabólico representa uno de los principales retos de salud pública a nivel mundial, sobre todo sus consecuencias finales como son las enfermedad cardiovascular aterosclerótica y DMT2. Haciendo énfasis en esta última en México según datos los datos más recientes de la ENSANUT, su prevalencia continúa en aumento, afectando a cerca del 18.3 % de la población mexicana mayor de 20 años. Un hecho relevante es que aproximadamente el 80% de los pacientes con DMT2 presentan antecedente de sobrepeso u obesidad altamente relacionado con uno de los componentes principales del síndrome metabólico en México, lo cual refuerza la relación entre estas dos condiciones. (Basto-Abreu et al., 2023).

El vínculo entre los componentes del síndrome metabólico con la resistencia a la insulina se ha identificado mediante diversos mecanismos moleculares. Uno de los actores más destacados es la bomba SERCA. En la que se ha observado que, al ser expuesta de manera prolongada a ácidos grasos saturados, se induce una disminución de su expresión. Esta alteración genera disfunción del retículo endoplasmático, activando a la vía UPR e incrementando la fosforilación de proteínas como JNK, lo que interfiere con la vía de señalización de la insulina, favoreciendo la instauración de resistencia a la insulina, que se ve relacionado con una disminución en la actividad de AKT simultáneamente. (Vazquez-Jimenez et al., 2016). En ese sentido la experimentación clínica también ha demostrado una disminución en los niveles de expresión de SERCA en personas con diagnóstico de DMT2 (Galindo-Hernandez et al., 2020). Sin embargo, la evidencia experimental se limita a pacientes con diagnóstico de la enfermedad, con ello existiendo una brecha en el conocimiento sobre el comportamiento de la Bomba SERCA en fases tempranas del deterioro metabólico.

Este vacío de información limita la comprensión de los eventos fisiopatológicos que anteceden a la diabetes clínica y restringe la posibilidad de intervenir de manera temprana. Por tanto, se vuelve necesario identificar biomarcadores moleculares que puedan reflejar alteraciones iniciales en la homeostasis de la glucosa y resistencia a la insulina. Dado que SERCA se ha propuesto como marcador de estrés del retículo endoplásmico en modelos

celulares, y pacientes con DMT2 su estudio en poblaciones jóvenes con riesgo metabólico podría ofrecer información valiosa para la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles como DMT2.

## **6. Hipótesis y Objetivos**

### **6.1 Hipótesis**

Las personas jóvenes aparentemente sanas que tienen resistencia a la insulina presentan alteraciones en la expresión de la bomba SERCA.

#### **6.1.1 Hipótesis nula**

Las personas jóvenes aparentemente sanas que tienen resistencia a la insulina no presentan alteraciones en la expresión de la bomba SERCA

#### **6.1.2 Hipótesis alterna**

Las personas jóvenes aparentemente sanas tienen alteraciones en la expresión de la bomba SERCA si tienen resistencia a la insulina.

### **6.2 Objetivo General:**

Determinar los rangos de valores del HOMA-IR posprandial, y contrastarlos con el HOMA-IR en ayuno en los alumnos de tercer semestre de la Facultad de Medicina Mexicali de la UABC, con la finalidad de identificar a las personas que padecen resistencia a la insulina y determinar si en presencia de resistencia a la insulina existen alteraciones en la expresión de la bomba de calcio SERCA.

### **6.3 Objetivos específicos:**

1. Determinar los niveles de glucosa e insulina séricas en ayuno y posprandial y relacionarla con los datos de síndrome metabólico y resistencia a la insulina.
2. Relacionar los valores de HOMA-IR en ayuno y posprandial con alteraciones en el metabolismo de los lípidos y la composición corporal.
3. Realizar el cálculo del índice HOMA-IR en ayuno y posprandial, comparando cual tiene mayor efectividad en la detección de resistencia a la insulina.
4. Relacionar los valores de HOMA-IR en ayuno y posprandial con datos de síndrome metabólico.
5. Determinar los niveles de expresión de SERCA en plaquetas de todos los participantes.

## **7. Materiales y Métodos**

**7.1 Diseño del estudio:** Observacional de tipo transversal con diseño de medidas repetidas.

**7.2 Descripción de la población:** Alumnos de tercer semestre inscritos a la carrera de médico en la Facultad de Medicina Mexicali de la Universidad Autónoma de Baja California (UABC).

**7.3 Calculo del tamaño de muestra:** Se realizó mediante el programa G\*Power versión 3.1.9.7 para PC (G\*Power, Universidad Heinrich Heine de Düsseldorf, Alemania.) se calculó para un análisis entre medias de dos grupos siendo un total de 102 participantes con 51 por cada grupo.

### **7.4 Criterios de selección**

#### 7.4.1 Criterios de inclusión

- Alumnos de la facultad de medicina UABC Mexicali, inscritos a la carrera de médico
- Edad mayor a 18 años y menos a 25 años
- IMC: >18.5 y <40.

#### 7.4.2 Criterios de exclusión

- Endocrinopatías
- Síndrome microvascular
- Embarazo
- Cirrosis hepática
- Enfermedad renal
- Uso de fármacos que alteran la glucosa plasmática

#### 7.4.3 Criterios de eliminación

- Si no desea continuar en el estudio
- Datos incompletos

## 7.5 Variables

**Tabla 1.** Variables y su operacionalización

Variable	Descripción	Medición	Valor
Identificación	Nombre para designar e identificar a cada participante	Consentimiento informado	Iniciales del nombre
Edad	Edad cronológica del paciente	Consentimiento informado	Entre 18 y 25 años
Sexo	Sexo aparente del paciente	Consentimiento informado	1: Masculino 2: Femenino
Glucosa	Valores de glucosa en ayuno y posprandial	Glucómetro capilar	1: Normal 2: Prediabetes 3: Diabetes
HDL	Valor de colesterol HDL	Equipo de lípidos Mission	1: Normal 2: Alterado
LDL	Valor de colesterol LDL	Equipo de lípidos Mission	1: Normal 2: Alterado
Colesterol no HDL	Restar colesterol total – colesterol HDL	Equipo de lípidos Mission	1: Normal 2: Alterado
CT	Valor de colesterol total	Equipo de lípidos Mission	1: Normal 2: Alterado
TG	Valor de triglicéridos	Equipo de lípidos Mission	1: Normal 2: Alterado
VFA	Área de grasa visceral	Bioimpedancia	1: normal 2: sobrepeso 3: sobrepeso
Insulina	Niveles de insulina plasmática	Elisa	Valor de Elisa
HOMA-IR	HOMA-IR calculado	A partir de glucosa capilar y valor de insulina	1: normal 2: alterado

Variable	Descripción	Medición	Valor
PGV	Porcentaje de grasa visceral	Bioimpedancia	1: normal 2: sobrepeso 3: obesidad
Peso	Peso en kg del participante	Bioimpedancia	Valor obtenido
Talla	Altura del participante	Escalímetro	Valor obtenido
IMC	Índice de masa corporal del participante	Bioimpedancia	1: bajo peso 2: normal 3: sobrepeso 4: obesidad
CA	Diámetro de circunferencia abdominal	Bioimpedancia	1: normal 2: alterado
ICT	Índice cintura-talla calculado de cada participante	Calculado a partir de la CA y el peso	1: normal 2: alterado
SERCA	Expresión de SERCA	Western blott	Densidad obtenida
JNK	Expresión de JNK	Western blott	Densidad obtenida
PERK	Expresión de PERK	Western blott	Densidad obtenida

*Nota: cada variable a medir y comparar durante el protocolo.*

## **7.6 Determinación de composición corporal, estatura e ICT.**

La determinación de composición corporal se realizó mediante equipo de bioimpedancia (loi 353), se solicitó a los participantes que acudieran con 8 horas de ayuno, y vestir ropa ligera (traje quirúrgico).

Los datos obtenidos a través del análisis fueron procesados y almacenados en el software Body Pass Pluss, el cual proporcionó los siguientes parámetros antropométricos: peso, circunferencia abdominal, IMC, porcentaje de grasa visceral.

La estatura de los participantes fue registrada utilizando un estadímetro calibrado. Posteriormente, se calculó el índice cintura-talla (ICT) dividiendo la circunferencia abdominal entre la talla, ambas expresadas en centímetros.

### **7.7 Intervención con dieta estandarizada**

Dieta ofrecida a los pacientes durante la observación se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la cual consta 2000 kilocalorías para una persona de 70 kg de peso, dividida en cinco comidas. Con un aporte de macronutrientes distribuidos de la siguiente manera: 18% de proteínas, 30% de lípidos y 52% de carbohidratos.

### **7.8 Extracción de sangre periférica, determinación de glucosa capilar y perfil de lípidos.**

Se realizaron dos extracciones de sangre periférica:

- 1) Durante el ayuno, de la cual se obtuvieron dos tubos:
  - a. Un tubo rojo sin anticoagulante. Golden Vac. Clot Activator (Cat. GD060CA)
  - b. Un tubo morado con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Golden Vac. EDTA.K2 (Cat GD040EK2)
- 2) Dos horas después de la ingesta de alimentos (posprandial), se tomó una muestra adicional únicamente en tubo rojo.

El perfil lipídico fue evaluado en ayuno utilizando el equipo Mission® Cholesterol Meter, empleando 35 microlitros de la muestra extraída del tubo rojo. El perfil incluye: triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e índice triglicéridos/colesterol HDL (TG/HDL-C) calculado de la siguiente manera:

$$\frac{\text{Triglicéridos } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)}{\text{Colesterol HDL } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)}$$

La glucosa fue medida en condiciones de ayuno y posprandial mediante punción capilar utilizando el dispositivo FreeStyle® de Abbott (referencia: 7136181). Previa asepsia del sitio

de punción con alcohol al 70% en torunda, se realizó una punción en el pulpejo del dedo, colocando una gota de sangre en el dispositivo para la medición.

### **7.9 Almacenamiento de las muestras**

La sangre extraída de vena periférica, ambos tubos (uno sin anticoagulante y uno con EDTA) fueron centrifugados a 350 g durante 15 minutos para obtener, por un lado, el plasma del tubo sin anticoagulante y, por otro, el plasma rico en plaquetas (PRP) del tubo con EDTA, siguiendo el protocolo descrito por Burzynski et al. (2019) para la extracción de PRP. El plasma obtenido se transfirió a tubos Eppendorf de 1.5 ml para su almacenamiento. En el caso del PRP, se adicionaron 30  $\mu$ L de glicerol a cada muestra para asegurar su preservación. Finalmente, tanto las muestras de plasma como las de PRP fueron almacenadas a -20°C hasta su análisis.

### **7.10 Determinación de niveles de insulina en sangre.**

Se determinó el nivel de insulina plasmática en ayuno y posprandial mediante el ensayo de inmunoabsorbancia ligado a enzimas (ELISA), mediante un kit específico (Thermo Fisher #Cat. KQA1251).

### **7.11 Cálculo de índice HOMA-IR en ayuno y posprandial.**

El cálculo se realizó conforme a lo descrito por Miguel Murguía-Romero et al.(2014) con modificaciones. En lugar de emplear muestras obtenidas por sangre periférica, se utilizó glucosa capilar medida mediante dispositivo portátil. Además, el índice fue calculado en ayuno como posprandial dos horas después de la ingesta del alimento estandarizado. Las fórmulas utilizadas para los respectivos cálculos fueron las siguientes:

HOMA-IR en ayuno

$$\frac{\text{Insulina en ayuno en UI} * \text{glucosa en ayuno en } \frac{\text{mg}}{\text{dL}}}{405}$$

HOMA-IR posprandial.

$$\frac{\text{Insulina Posprandial en UI} * \text{glucosa posprandial en } \frac{\text{mg}}{\text{dL}}}{405}$$

## 7.12 Western Blot en plaquetas

Para la obtención de proteínas plaquetarias, el plasma rico en plaquetas (PRP) se centrifuga nuevamente a 2000 g durante 20 minutos, separando así el plasma pobre en plaquetas (PPP) y obteniendo el pellet plaquetario. Este pellet se resuspende en buffer de fosfato (PBS). Posteriormente se cuantificó la proteína en el pellet mediante la técnica de ácido bicinconínico mediante Pierce™ BCA Protein Assay kit (Thermo Fisher #Cat. 23227).

El pellet se mezcla con buffer de Laemmli hasta obtener una concentración de 20 µg/ml que fueron cargados en geles de poliacrilamida (SDS-PAGE) al 7.5 % (Burzynski et al., 2019). Las características de la corrida de electroforesis fueron de 85 mV por 15 minutos como concentrados y posteriormente a 110mV por 90 minutos para separar las proteínas, después se transfirieron a membranas de PVDF a 15 mV por 60 minutos.

Las membranas transferidas se bloquearon durante 60 minutos en una solución TBS 1X, 0.1 % tween-20 y leche al 5 % (sc-2324). Una vez bloqueadas, se utilizaron diversos anticuerpos primarios, los cuales se encuentran especificados en la tabla 2, fueron incubados durante toda la noche (18 horas aproximadamente), posteriormente se realizaron 3 lavados de 10 minutos con TBS 1x, 0.1% Tween-20 y se colocó su respectivo anticuerpo secundario por 60 minutos. Las membranas fueron reveladas en foto documentador (Gel Doc XR, Bio-Rad, USA).

Para el análisis estadístico se utilizó  $\alpha$ -actina como control de carga y en caso de proteínas fosforiladas se utilizó el total de la respectiva proteína fosforilada.

**Tabla 1.** Anticuerpos utilizados y su concentración

Anticuerpo primario	Medio y Concentración	Anticuerpo secundario	Medio y concentración
SERCA. (Santa Cruz Biotechnology #cat sc-53010)	1:1,000 en leche al 5%	Anti-mouse. (Bio-Rad #cat 170-6516)	1:2500 en leche al 5%
$\alpha$ -actina. (Santa Cruz Biotechnology #cat sc-1616)	1:15,000 en leche al 5%	Anti-mouse. (Bio-Rad #cat 170-6516)	1:2500 en leche al 5%

Anticuerpo primario	Medio y Concentración	Anticuerpo secundario	Medio y concentración
pJNK. (Santa Cruz Biotechnology #cat sc-6254)	1:1,000 en leche al 5%	Anti-mouse. (Bio- Rad #cat 170-6516)	1:2500 en leche al 5%
JNK total. (Santa Cruz Biotechnology #cat sc-7345)	1:1,000 en leche al 5%	Anti-mouse. (Bio- Rad #cat 170-6516)	1:2500 en leche al 5%
pPERK. (Thermo Fisher #cat. MA5- 15033)	1:1,000 en albumina al 3%	Anti-rabbit. (Bio-Rad #cat 170-6515)	1:2500 en leche al 5%
PERK Total (Santa Cruz Biotechnology #cat sc-377400)	1:1,000 en leche al 5%	Anti-mouse. (Bio- Rad #cat 170-6516)	1:2500 en leche al 5%

*Nota: Concentración de anticuerpo primario y secundario utilizado.*

### 7.13 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, los participantes fueron divididos en dos grupos con base en ICT, tomando como valor de corte un ICT > 0.5, el primer grupo con ICT-Bajo (ICT < 0.5) y el segundo grupo con un ICT-Elevado (ICT > 0.5). En ambos grupos se analizaron los promedios de las densidades ópticas obtenidas mediante ELISA, así como los valores séricos de las muestras sanguíneas recolectadas en condiciones de ayuno y posprandial.

Asimismo, las densidades derivadas de los análisis de Western blot, procesadas mediante el software ImageJ (v. 1.50i, NIH, USA), fueron evaluadas mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA de una vía), seguido de una prueba post hoc. El análisis se realizó utilizando el programa GraphPad Prism™ versión 7.0 para PC (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA).

Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ . Todos los datos fueron normalizados y expresados como la media  $\pm$  error estándar de la media ( $\pm$  EE).

## 7.14 Aspectos éticos

Previa aprobación del comité de ética de la facultad de Deportes de la UABC (Anexo B) siguiendo con la normativa presentada en la Ley General de Salud (2024) título quinto y siguiendo los principios de la declaración de Helsinki revisada en año 2000, se aprobó este proyecto y para la realización de la toma de muestra y mediciones antropométricas se requiere previamente la firma del consentimiento informado para cada participante (Anexo C).

## 8. Resultados

### 8.1 Características de los participantes:

Las características de todos los participantes reclutados durante el proyecto están registradas en la tabla 3.

**Tabla 3.** Características de los participantes

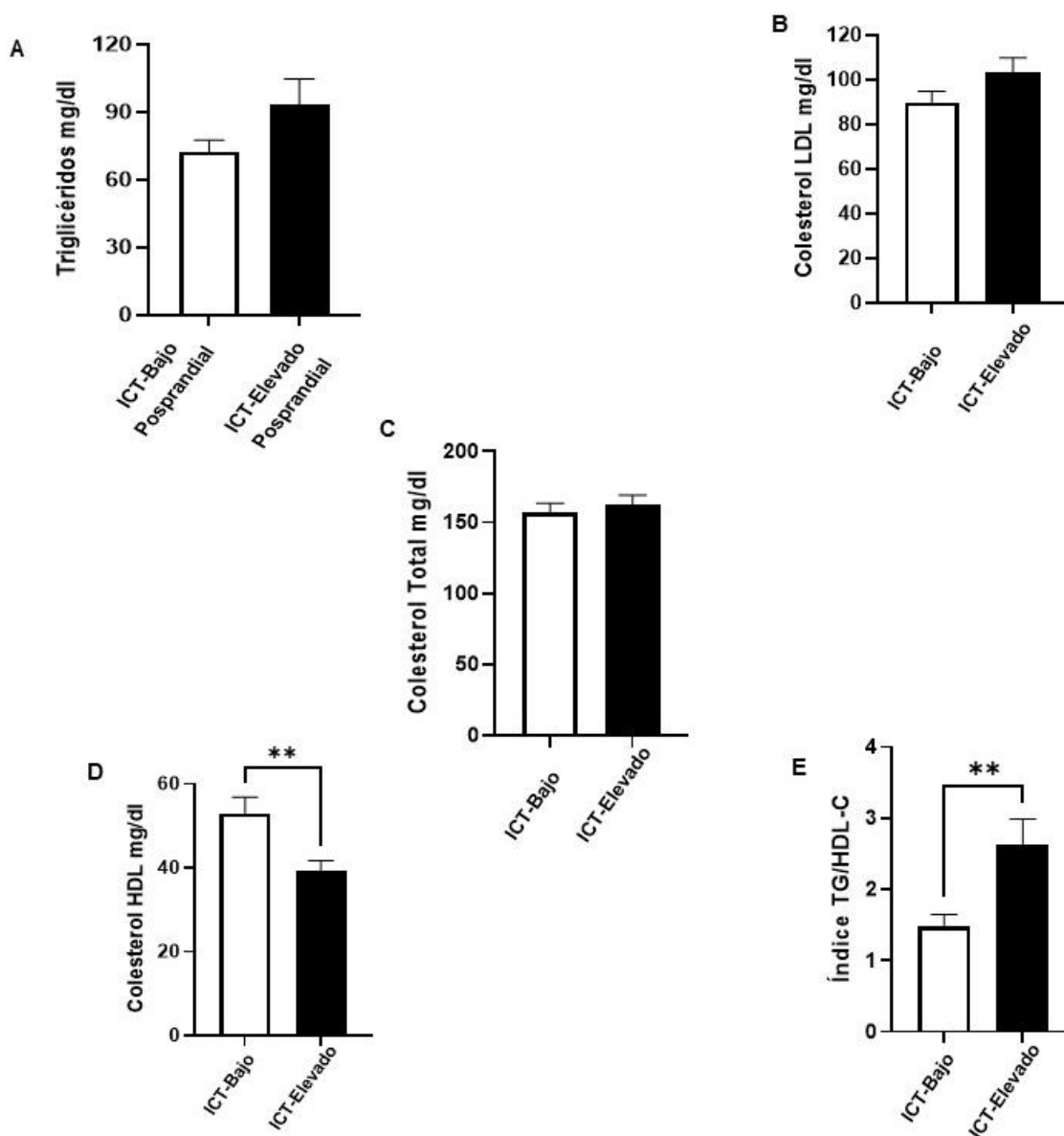
<b>Parámetro</b>	<b>ICT-Bajo (ICT &lt; 0.5)</b>	<b>ICT-Elevado (ICT &gt; 0.5)</b>
<b>Hombres</b>	<b>n= 9</b>	<b>n=11</b>
Peso (kg)	64.58 ± 2.16	83.91 ± 4.8
Talla (cm)	174.76 ± 2.14	174.86 ± 1.96
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21.14 ± 0.645	27.23 ± 0.992
Cintura (cm)	79.96 ± 1.62	97.26 ± 2.99
ICT	0.458 ± 0.012	0.555 ± 0.040
Porcentaje de grasa visceral (%)	16.95 ± 1.54	27.21 ± 1.09
Área de Grasa visceral (cm <sup>2</sup> )	54.11 ± 4.91	94 ± 7.10
Presión sistólica (mmHg)	113.44 ± 3.37	112.18 ± 2.84
Presión diastólica (mmHg)	70.88 ± 3.04	73.63 ± 2.27
Colesterol Total (mg/dL)	147.55 ± 9.77	169.27 ± 6.40
Colesterol HDL(mg/dL)	41 ± 3.43	37.90 ± 3.22
Colesterol LDL(mg/dL)	91.44 ± 9.59	111.27 ± 5.79
Triglicéridos (mg/dL)	76.77 ± 7.9	102.45 ± 15.5
Glucosa en ayuno (mg/dL)	95.22 ± 3.45	93 ± 2.55
Glucosa posprandial(mg/dL)	91.55 ± 5.70	93.18 ± 1.89
Insulina en ayuno (UI)	12.32 ± 2.36	19.86 ± 2.14
Insulina posprandial (UI)	19.22 ± 5.38	30.50 ± 2.98
HOMA-IR en ayuno	2.88 ± 0.592	4.54 ± 0.508
HOMA-IR posprandial	4.72 ± 1.59	7.06 ± 0.728
<b>Mujeres</b>	<b>n= 12</b>	<b>n= 7</b>
Peso (kg)	51.04 ± 1.80	79.27 ± 6.66
Talla (cm)	159.20 ± 1.43	160.78 ± 3.73
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20.16 ± 0.739	30.27 ± 1.47

<b>Parámetro</b>	<b>ICT-Bajo (ICT &lt; 0.5)</b>	<b>ICT-Elevado (ICT &gt; 0.5)</b>
Cintura (cm)	70.80 ± 1.37	91.88 ± 3.83
ICT	0.445 ± 0.009	0.570 ± 0.013
Porcentaje de grasa visceral (%)	24.21 ± 1.63	38.58 ± 1.46
Área de Grasa visceral (cm <sup>2</sup> )	34.16 ± 2.88	102 ± 8.3
Presión sistólica (mmHg)	105 ± 3.02	111.14 ± 5.04
Presión diastólica (mmHg)	68.33 ± 2.24	69.14 ± 2.33
<b>Mujeres</b>	<b>n= 12</b>	<b>n= 7</b>
Colesterol Total (mg/dL)	163.41 ± 9.11	149.42 ± 12.44
Colesterol HDL (mg/dL)	63.83 ± 4.51	40.85 ± 2.61
Colesterol LDL (mg/dL)	86.91 ± 6.006	92.14 ± 11.90
Triglicéridos (mg/dL)	65.16 ± 5.89	83.85 ± 13.26
Glucosa en ayuno (mg/dL)	82.91 ± 3.52	92.71 ± 2.90
Glucosa posprandial(mg/dL)	88.08 ± 3.52	91.42 ± 4.54
Insulina en ayuno (UI)	13.49 ± 1.95	32.63 ± 4.35
Insulina posprandial (UI)	17.91 ± 3.15	36.07 ± 8.37
HOMA-IR en ayuno	2.73 ± 0.399	4.18 ± 0.755
HOMA-IR posprandial	7.20 ± 0.974	8.37 ± 2.24

*Nota: valores promedio de los parámetros antropométricos, niveles de lípidos, glucosa, insulina y HOMA-IR de los grupos control y problema en la muestra de alumnos participantes. Los datos están expresados en media ± error estándar.*

## **8.2 Un ICT-Elevado se asocia con menores niveles de colesterol HDL**

Para identificar la relación de un ICT-Elevado y las alteraciones en el perfil lipídico se realizaron determinaciones de triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e índice TG/HDL-C en sangre periférica de 21 individuos con ICT-Bajo y 18 con ICT-Elevado. Los valores obtenidos mostraron que no se encontraron diferencias significativas en los niveles de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL. Sin embargo, se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de colesterol HDL, teniendo el grupo con ICT-Elevado una disminución estadísticamente significativa del 27% en comparación con el grupo de ICT-Bajo, con medias de 39 ± 2.18 y 54 ± 3.8, respectivamente. (figura 5A-D).

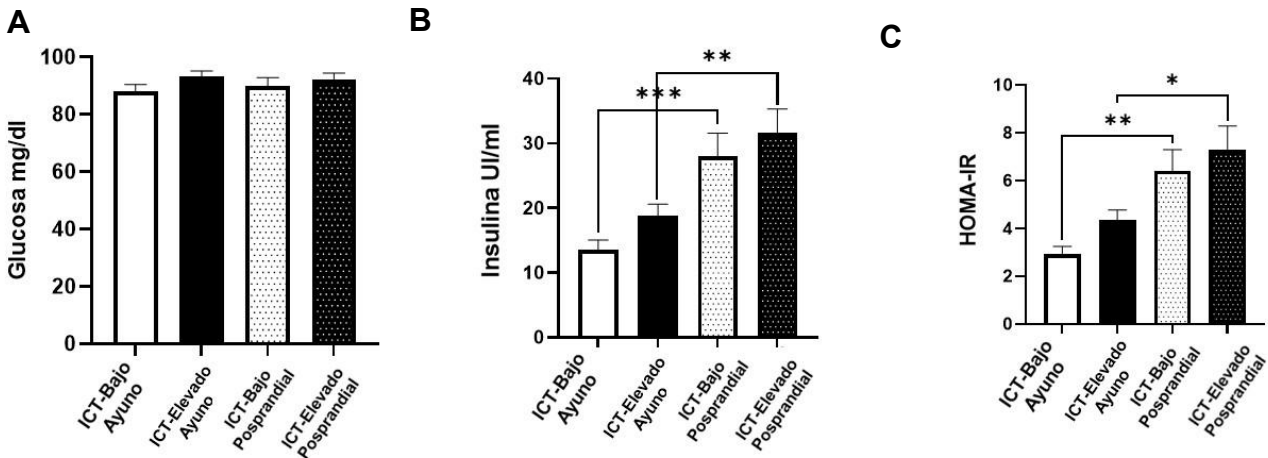


**Figura 5.** El ICT-Elevado se asocia con mayor riesgo metabólico. En la figura se muestran los valores obtenidos de Triglicéridos (A), colesterol LDL (B), colesterol total (C), colesterol HDL (D), Índice Tg/HDL-C (E). El gráfico indica la media  $\pm$  EEM. (D)  $** p < 0,01$  frente al grupo ICT-Bajo, (E)  $** p < 0,004$  frente al grupo de ICT-Bajo. Valores de referencia para triglicéridos (mg/dL):  $< 150$  mg/dL. Colesterol total (mg/dL):  $< 200$  mg/dL. Colesterol HDL (mg/dL): hombres  $> 40$  mg/dL, Mujeres:  $> 50$  mg/dL. Colesterol LDL (mg/dL):  $< 100$  mg/dL para ambos sexos.

### 8.3. Un ICT-Elevado se asocia con un índice triglicéridos/HDL más elevado

Con el propósito de relacionar un ICT-Elevado con riesgo metabólico se calculó el índice TG/HDL-C. Se observó un incremento del 77% en los individuos con ICT-Elevado en comparación de aquellos con ICT-Bajo, con medias de  $2.62 \pm 0.35$  y  $1.48 \pm 0.16$

respectivamente, encontrando esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ) (Figura 5E).



**Figura 6.** El ICT-Elevado se relaciona con resistencia a la insulina. En la figura se muestran los valores obtenidos de Glucosa (A), Insulina (B) y HOMA-IR (C). El gráfico indica la media  $\pm$  EEM. (B) \*  $p < 0,03$  frente al grupo ICT-Bajo, (C) \*  $p < 0,03$  frente al grupo ICT-Bajo. Valores de referencia: Glucosa: 80-100 mg/dL. Insulina: hombres: 3-11 UI/ml, mujeres: 3.9-14 UI/ml. HOMA-IR: hombres: 0.6-2.6, mujeres: 0.8-2.9.

#### 8.4 Un ICT-Elevado no se asocia a cambios en los niveles de glucosa capilar

Para detectar si existían alteraciones en los niveles de glucosa en individuos con un ICT-Elevado, se realizaron determinaciones de glucosa capilar. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de glucosa en ayuno ni posprandial con medias de  $88.19 \pm 2.4$  y  $89.57 \pm 3.1$  para el grupo con ICT-Bajo y de  $92.88 \pm 1.87$  y  $92.5 \pm 2$  para el grupo con ICT-Elevado respectivamente (Figura 6A).

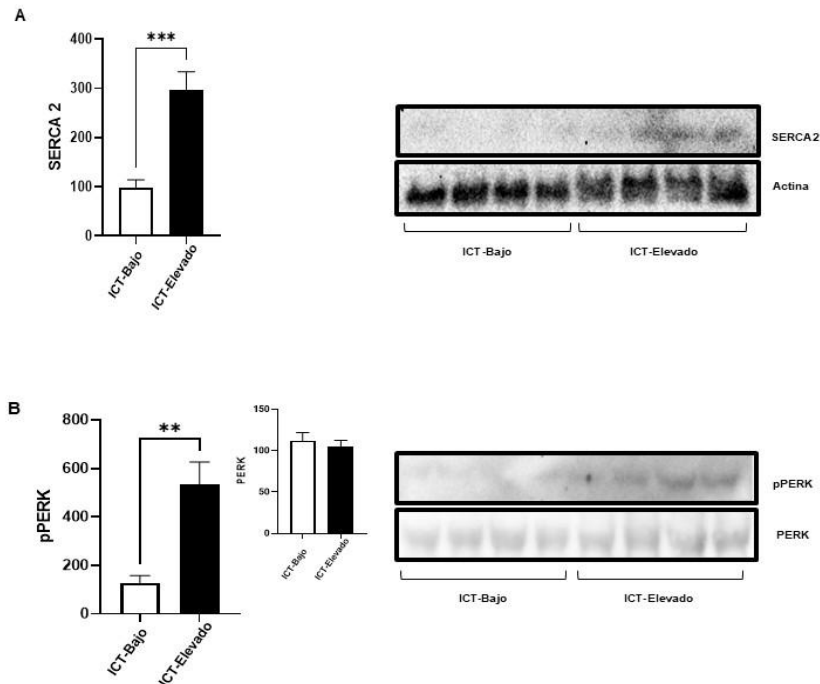
#### 8.5 Un ICT-Elevado 0.5 se asocia con niveles elevados de insulina en ayuno y posprandial

Con el fin de evaluar las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, independientemente de los niveles de glucosa, se determinaron las concentraciones de insulina en ayuno y posprandial. Se observó que la insulina en ayuno fue 47% mayor en el grupo con ICT-Elevado en comparación con el grupo con ICT-Bajo con una media de  $19.1 \pm 1.75$  para ICT-Elevado y  $12.99 \pm 1.4$  para ICT-Bajo, siendo estadísticamente significativo ( $p < 0.03$ ) (figura 6B). Asimismo, dentro de cada grupo se observó un incremento entre las concentraciones en ayuno y posprandial, duplicándose los valores posprandiales con

medias de  $32.66 \pm 3.6$  para el grupo con ICT-Elevado y  $26.89 \pm 3.6$  para el grupo con ICT-Bajo. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

### 8.6 Un ICT-Elevado tiene un HOMA-IR alterado en ayuno como posprandial

Dado que los valores de insulina en el grupo con ICT elevado mostraron alteraciones, mientras que los valores de glucosa no presentaron cambios relevantes, se procedió a evaluar el índice HOMA-IR en condiciones de ayuno y posprandial entre ambos grupos (véase Figura 6C). Los resultados evidenciaron una diferencia significativa durante el ayuno ( $p < .03$ ), con valores promedio de  $4.4 \pm 0.41$  en el grupo con ICT elevado y  $2.79 \pm 0.33$  en el grupo con ICT bajo. Estos hallazgos indican que el grupo con ICT elevado presentó un HOMA-IR aproximadamente 63% mayor en comparación con el grupo con ICT bajo. Asimismo, se observó un patrón consistente con el de los valores de insulina, ya que dentro del mismo grupo se registró un incremento cercano al 100% entre las condiciones de ayuno y posprandial.



**Figura 7.** El ICT-Elevado se asocia con estrés del retículo endoplasmático. se analizaron los niveles de expresión de ERCA con actina como control de carga (A) ypPERK con PERK total como control de carga (B). El gráfico indica la media  $\pm$  EEM Los paneles inferiores son inmunotransferencias

representativas. (A)\*\*\*  $p < 0,0002$  frente al grupo de ICT-Bajo, (B)\*\* $p < 0,001$  frente al grupo de ICT-Bajo.

### **8.7 Las plaquetas de personas con un ICT-Elevado presentan niveles más altos de bomba SERCA.**

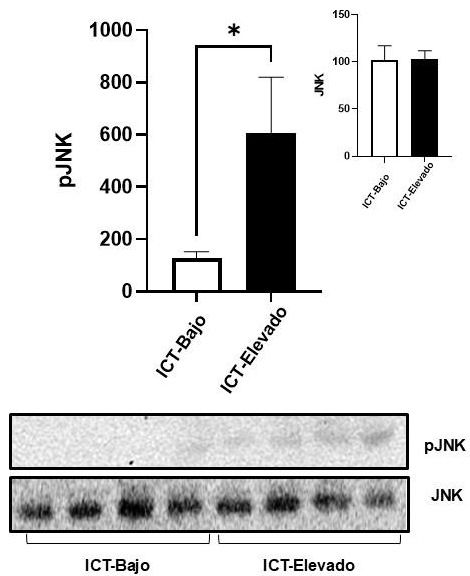
En la búsqueda de resolver el mecanismo fisiopatológico implicado en la génesis de resistencia a la insulina, se evaluó el nivel de expresión de SERCA en las plaquetas de los participantes. En la cual se mostró que un ICT-Elevado tienen mayor expresión de SERCA en comparación del grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0002$ ) (figura 7A).

### **8.8 Las plaquetas de personas con un ICT-Elevado presentan estrés del RE.**

Dado que las alteraciones en expresión de SERCA se han asociado con la presencia de estrés del RE (Vazquez-Jimenez et al., 2016), se realizó la determinación de una de las proteínas sensoras de la presencia de estrés del RE la cual es PERK, como se muestra en la figura 7B, los niveles de fosforilación de PERK se encontraron incrementados en las plaquetas de personas con ICT-Elevado ( $p < 0,001$ ).

### **8.9 Las plaquetas de personas con un ICT-Elevado tienen mayor fosforilación de JNK**

Cabe destacar que la fosforilación de PERK es representativa de que la vía UPR se encuentra activa, uno de los blancos de activación de la cinasa PERK es JNK, es importante destacar que la fosforilación de esta proteína es indicativo de activación, y como se ha descrito por Vázquez et al (2016), JNK es un regulador de la vía de señalización de insulina, Como se muestra en la figura 8, el estrés del RE favorece la activación de JNK en personas con un ICT-Elevado en comparación de un ICT-Bajo, siendo estadísticamente significativa esta mayor activación ( $p < 0.04$ )



**Figura 8.** Un ICT-Elevado se relaciona con mayor fosforilación de JNK. Se muestra los niveles de fosforilación de JNK en ambos grupos. El gráfico indica la media  $\pm$  EEM. El panel inferior muestra una inmunotransferencia representativa. \*  $p < 0,04$  frente al grupo de ICT-Bajo.

## 9. Discusión

La obesidad es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial y un factor de riesgo significativo para trastornos metabólicos y cardiovasculares, aunque esta relación no es lineal. En los últimos años, se ha evidenciado que existen individuos obesos que presentan un perfil metabólico saludable, así como individuos con RI, síndrome metabólico y otros trastornos, a pesar de presentar un peso normal (Jakubiak et al., 2025). Por lo tanto, es necesario considerar otras medidas antropométricas más allá del peso corporal y el índice de masa corporal para diagnosticar la obesidad y sus complicaciones metabólicas. Esto ha impulsado la búsqueda de indicadores más precisos que incluyan una estimación del tejido adiposo y su metabolismo, como el mecanismo clave que vincula la obesidad con los trastornos cardiometabólicos.

En este sentido, múltiples estudios muestran consistentemente que la prevalencia de la obesidad metabólicamente saludable es mayor en niños, adolescentes y adultos jóvenes, lo que resalta la relevancia de las intervenciones tempranas, ya que la obesidad metabólicamente saludable tiende a disminuir con la edad (Craveiro et al., 2021). En este contexto, optamos por el uso del ICT como herramienta para identificar la disfunción del tejido adiposo y el riesgo metabólico, ya que existe evidencia sólida y reciente que asocia una ICT elevada con prediabetes, RI, diabetes y enfermedad cardiovascular, lo que justifica su conveniencia en diferentes poblaciones, incluyendo jóvenes (Bray et al., 2008; Feng et al., 2024).

En consecuencia, nuestros hallazgos demuestran que todos los participantes con una ICT elevada no solo presentan características antropométricas alteradas (Tabla 3), sino que también presentan un mayor riesgo cardiometabólico, como lo demuestra una relación TG/HDL-C superior a 2 (Figura 5E) y niveles elevados de insulina circulante (Li et al., 2008). Como se informó previamente, niveles elevados de insulina en sangre son indicativos de RI, incluso cuando las concentraciones de glucosa se encuentran dentro del rango normal (Sollano Trejo et al., 2025). Esto se corroboró mediante el cálculo del HOMA-IR (Figura 6C), donde los individuos con ICT elevada presentaron una media de HOMA-IR superior a 3, un umbral previamente asociado con RI, en una población y grupo de edad similares. Así mismo estas alteraciones persisten posterior a la ingesta de alimentos con un aumento de

más del 50% de los niveles de insulina y HOMA-IR en ambos grupos dos horas después de la ingesta siendo mayores los niveles en el grupo con ICT elevado demostrando que la RI persiste aun después de la ingesta de alimentos (Murguía-Romero et al., 2014). El desequilibrio lipídico metabólico y la RI están estrechamente vinculados al estrés del RE, de tal manera que se exacerban mutuamente. Una concentración excesiva de ácidos grasos libres desencadena estrés del RE, lo que promueve la acumulación de lípidos y altera la oxidación de ácidos grasos, contribuyendo a la IR, desencadenando la UPR e induciendo un deterioro metabólico sistémico (Zhou & Liu, 2014).

Considerando que estudios muestran que las plaquetas de personas con DM2 presentan una menor expresión de la proteína SERCA (Galindo-Hernandez et al., 2020; Randriamboavonjy et al., 2008), determinamos si los adultos jóvenes con IR también presentan alteraciones en la expresión de SERCA. Curiosamente, nuestros datos muestran que los individuos con ICT elevado presentaron niveles más altos de expresión de SERCA (Figura 7A). Previamente, informamos que la exposición de células endoteliales humanas a altas concentraciones de ácidos grasos saturados produjo una respuesta bifásica de SERCA. La exposición corta aumentó la expresión de SERCA, como respuesta característica del estrés del RE (Caspersen et al., 2000); mientras que la exposición prolongada redujo la expresión de SERCA e indujo RI (Vazquez-Jimenez et al., 2016). Estos hallazgos sugieren que la sobreexpresión de SERCA podría actuar como un mecanismo compensatorio transitorio para limitar el estrés del RE y prevenir la RI, un proceso que podría replicarse en plaquetas u otros tejidos para retrasar o prevenir el desarrollo de la DM2.

En esta investigación previa, independientemente de las alteraciones en la expresión de SERCA, el estrés del RE persistió mientras la fosforilación de PERK se mantuvo constante durante todo el experimento (Vazquez-Jimenez et al., 2016). En el presente estudio, las plaquetas de individuos jóvenes con un ICT elevado mostraron estrés del RE, como lo demuestra la fosforilación de PERK (Figura 7B). Asimismo, el estrés del RE induce RI al promover la activación de JNK, una serinquinasa que puede bloquear la transducción de señales del receptor de insulina, favoreciendo la resistencia a los efectos de la insulina (Özcan et al., 2004, 2006; Romero-García et al., 2025). En nuestra investigación, las

personas con ICT elevado presentaron una mayor activación de JNK (Figura 8), lo cual constituye un hecho importante, al demostrar, más allá de los modelos in vitro y animales, que, en plaquetas de individuos humanos jóvenes, sin manifestaciones clínicas evidentes de DMT2, la interconexión entre el estrés del RE y la RI se presenta a través de la activación molecular de JNK.

Finalmente, cabe destacar que estas alteraciones fisiopatológicas son totalmente reversibles. Por lo tanto, es crucial promover condiciones que permitan a las personas adoptar un mejor estilo de vida y evitar el sobrepeso y la obesidad. Nuestros resultados abren posibilidades para intervenir mediante moduladores farmacológicos del estrés del RE o inhibidores de JNK/PERK como posibles tratamientos, además de la dieta y la actividad física, siempre que se garantice la eficacia y la seguridad de la salud.

## **10. Conclusiones**

Los resultados obtenidos permiten concluir que los jóvenes aparentemente sanos, pero con un ICT elevado, presentan alteraciones metabólicas significativas que sugieren la presencia de resistencia a la insulina, representada por niveles elevados de insulina y valores altos de HOMA-IR, incluso en presencia de normoglucemia. Asimismo, se encontraron alteraciones en el perfil lipídico, evidenciadas por niveles significativamente más bajos de colesterol HDL y un índice triglicéridos/HDL elevado, ambos reconocidos como predictores de riesgo metabólico.

El efecto observado no se limitó únicamente a los parámetros bioquímicos, sino que también se manifestó a nivel molecular. El análisis de las plaquetas mostró que los individuos con ICT elevado presentan una mayor expresión de la bomba de calcio SERCA y una activación incrementada de JNK, sugiriendo la activación de vías de estrés del retículo endoplásmico y de resistencia a la insulina. Este hallazgo establece un vínculo potencial que podría explicar cómo los cambios antropométricos y bioquímicos tempranos se asocian con alteraciones moleculares que preceden al desarrollo clínico de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

En resumen, los datos obtenidos respaldan la hipótesis de que los individuos con resistencia a la insulina presentan alteraciones en la expresión de SERCA, lo cual podría constituir un

biomarcador molecular clave en las etapas iniciales de esta condición. Esto subraya la importancia de implementar estrategias de intervención temprana en poblaciones jóvenes para prevenir la progresión hacia enfermedades metabólicas crónicas.

Sin embargo, el estudio presentó diversas limitaciones. El tamaño de la muestra fue reducido y se circunscribió únicamente a una población específica (estudiantes de una sola facultad), lo que limita la generalización de los hallazgos. Además, los análisis bioquímicos fueron realizados con equipos portátiles, que, si bien son prácticos, tienen menor precisión que los equipos de laboratorio especializados. Por otro lado, los estudios moleculares se realizaron exclusivamente en plaquetas, que, aunque guardan relación con los marcadores de resistencia a la insulina, idealmente deberían complementarse con análisis en tejidos altamente insulino dependientes, como el hígado, el tejido adiposo o el músculo esquelético; sin embargo, acceder a estos tejidos resulta mucho más invasivo. Sería interesante explorar estos aspectos en futuros estudios con una población más amplia y diversa, lo que permitiría fortalecer las conclusiones y abrir nuevas perspectivas en la comprensión temprana de la resistencia a la insulina.

## 11. Bibliografía

Amirabdollahian, F., & Haghghatdoost, F. (2018). Anthropometric Indicators of Adiposity Related to Body Weight and Body Shape as Cardiometabolic Risk Predictors in British Young Adults: Superiority of Waist-to-Height Ratio. *Journal of Obesity*, 2018, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2018/8370304>

Basila, A. M., Hernández, J. M., & Alarcón, M. L. (2011). Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 68.

Basto-Abreu, A., López-Olmedo, N., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Moreno-Banda, G. L., Carnalla, M., Rivera, J. A., Romero-Martínez, M., Barquera, S., & Barrientos-Gutiérrez, T. (2023). Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Pública de México*, 65, s163-s168. <https://doi.org/10.21149/14832>

Bray, G. A., Jablonski, K. A., Fujimoto, W. Y., Barrett-Connor, E., Haffner, S., Hanson, R. L., Hill, J. O., Hubbard, V., Kriska, A., Stamm, E., & Pi-Sunyer, F. X. (2008). Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(5), 1212-1218. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1212>

Burzynski, L., Pugh, N., & Clarke, M. (2019). Platelet Isolation and Activation Assays. *BIO-PROTOCOL*, 9(20). <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.3405>

Campos-Nonato, I., Oviedo-Solís, C., Vargas-Meza, J., Ramírez-Villalobos, D., Medina-García, C., Gómez-Álvarez, E., Hernández-Barrera, L., & Barquera, S. (2023). Prevalencia, tratamiento y control de la hipertensión arterial en adultos mexicanos: Resultados de la Ensanut 2022. *Salud Pública de México*, 65, s169-s180. <https://doi.org/10.21149/14779>

Campos-Nonato, I., Ramírez-Villalobos, M., Monterrubio-Flores, E., Mendoza-Herrera, K., Aguilar-Salinas, C., Pedroza-Tobías, A., & Simón, B. (2025). Prevalence of Metabolic Syndrome and Combinations of Its Components: Findings from the Mexican National Health and Nutrition Survey, 2021. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, met.2024.0179. <https://doi.org/10.1089/met.2024.0179>

Caspersen, C., Pedersen, P. S., & Treiman, M. (2000). The Sarco/Endoplasmic Reticulum Calcium-ATPase 2b Is an Endoplasmic Reticulum Stress-inducible Protein. *Journal of Biological Chemistry*, 275(29), 22363-22372. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001569200>

Craveiro, V., Ramos, E., & Araújo, J. (2021). Metabolically healthy overweight in young adulthood: Is it a matter of duration and degree of overweight? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(2), 455-463. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.10.001>

DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., & Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 237(3), E214. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>

Elahi, D. (s. f.). *In Praise of the Hyperglycemic Clamp*.

*Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua 2022. Resultados nacionales*. (2023). 65, 1-4.

Fahed, G., Aoun, L., Bou Zerdan, M., Allam, S., Bou Zerdan, M., Bouferraa, Y., & Assi, H. I. (2022). Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>

Feingold KR. (2023). *Obesity and Dyslipidemia*.

Feng, Q., Bešević, J., Conroy, M., Omiyale, W., Woodward, M., Lacey, B., & Allen, N. (2024). Waist-to-height ratio and body fat percentage as risk factors for ischemic cardiovascular disease: A prospective cohort study from UK Biobank. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 119(6), 1386-1396. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2024.03.018>

Flaumenhaft, R. (2016). SERCA navigating calcium signaling in platelets. *Blood*, 128(8), 1034-1035. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-723965>

Freeman Andrew M, Acevedo Luis A, & Pennings Nicholas. (2023). *Insulin Resistance*.

Galindo-Hernandez, O., Machado-Contreras, J., Martinez-Corella, R., Romero-Garcia, T., & Vázquez-Jiménez, J. G. (2020). Inverse correlation between levels of glycated haemoglobin and expression levels of SERCA protein in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Medical Science*, 16, 1226-1228. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.97970>

Gustavo Vazquez-Jimenez, J., Chavez-Reyes, J., Romero-Garcia, T., Zarain-Herzberg, A., Valdes-Flores, J., Manuel Galindo-Rosales, J., Rueda, A., Guerrero-Hernandez, A., & Alberto Olivares-Reyes, J. (2016). Palmitic acid but not palmitoleic acid induces insulin resistance in a human endothelial cell line by decreasing SERCA pump expression. *Cellular Signalling*, 28(1), 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2015.10.001>

Hetz, C., Zhang, K., & Kaufman, R. J. (2020). Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(8), 421-438. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0250-z>

Huang, P. L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms*, 2(5-6), 231-237. <https://doi.org/10.1242/dmm.001180>

Ighbariya, A., & Weiss, R. (2018). Insulin Resistance, Prediabetes, Metabolic Syndrome: What Should Every Pediatrician Know? *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 49-57. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2017.S005>

Jakubiak, G. K., Badicu, G., Surma, S., Waluga-Kozłowska, E., Chwalba, A., & Pawlas, N. (2025). The Visceral Adiposity Index and Its Usefulness in the Prediction of Cardiometabolic Disorders. *Nutrients*, 17(14), 2374. <https://doi.org/10.3390/nu17142374>

Kalwat, M. A., & Cobb, M. H. (2017). Mechanisms of the amplifying pathway of insulin secretion in the  $\beta$  cell. *Pharmacology & Therapeutics*, 179, 17-30. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.05.003>

Katz, A., Nambi, S. S., Mather, K., Baron, A. D., Follmann, D. A., Sullivan, G., & Quon, M. J. (2000). *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans*. 85(7).

Lee, S.-H., Park, S.-Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(1), 15-37. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>

*Ley General de Salud*. (s. f.).

Li, C., Ford, E. S., Meng, Y.-X., Mokdad, A. H., & Reaven, G. M. (2008). Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovascular Diabetology*, 7(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-7-4>

Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>

Lopez, D. L., Casillas, O. E., Jaramillo, H. J., Romero-Garcia, T., & Vazquez-Jimenez, J. G. (2023). AT1 receptor downregulation: A mechanism for improving glucose homeostasis. *World Journal of Diabetes*, 14(3), 170-178. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i3.170>

Matthews, D. R., Hosker, J. R., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., Turner, R. C., & Research Laboratories, D. (s. f.). *Homeostasis model assessment: Insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*.

Miguel Murguía-Romero, J Rafael Jiménez-Flores, René Méndez-Cruz, Santiago C Sigris-Flores, & Rafael Villalobos-Molina. (2014). Insulin and HOMA-IR in Healthy Young Mexicans: A Cut-off Points Proposal. *Internal Medicine: Open Access*, 01(s6). <https://doi.org/10.4172/2165-8048.S6-001>

Nakamura, S., Takamura, T., Matsuzawa-Nagata, N., Takayama, H., Misu, H., Noda, H., Nabemoto, S., Kurita, S., Ota, T., Ando, H., Miyamoto, K., & Kaneko, S. (2009). Palmitate Induces Insulin Resistance in H4IIEC3 Hepatocytes through Reactive Oxygen Species Produced by Mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, 284(22), 14809-14818. <https://doi.org/10.1074/jbc.M901488200>

Organización Mundial de la Salud. (2023a). *Diabetes*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

Organización Mundial de la Salud. (2023b). *Hipertensión*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>

Organización Mundial de la Salud. (2023c). *Obesity*. [https://www.who.int/health-topics/obesity/#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity/#tab=tab_1)

Organización Mundial de la Salud. (2023d, junio 9). *Obesidad y sobrepeso*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Özcan, U., Cao, Q., Yilmaz, E., Lee, A.-H., Iwakoshi, N. N., Özdelen, E., Tuncman, G., Görgün, C., Glimcher, L. H., & Hotamisligil, G. S. (2004). Endoplasmic Reticulum Stress Links Obesity, Insulin Action, and Type 2 Diabetes. *Science*, *306*(5695), 457-461. <https://doi.org/10.1126/science.1103160>

Özcan, U., Yilmaz, E., Özcan, L., Furuhashi, M., Vaillancourt, E., Smith, R. O., Görgün, C. Z., & Hotamisligil, G. S. (2006). Chemical Chaperones Reduce ER Stress and Restore Glucose Homeostasis in a Mouse Model of Type 2 Diabetes. *Science*, *313*(5790), 1137-1140. <https://doi.org/10.1126/science.1128294>

Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, *98*(4), 2133-2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>

Randriamboavonjy, V., Pistrosch, F., Bölck, B., Schwinger, R. H. G., Dixit, M., Badenhop, K., Cohen, R. A., Busse, R., & Fleming, I. (2008). Platelet Sarcoplasmic Endoplasmic Reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase and  $\mu$ -Calpain Activity Are Altered in Type 2 Diabetes Mellitus and Restored by Rosiglitazone. *Circulation*, *117*(1), 52-60. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719807>

Romero-García, T., Vázquez-Jiménez, J. G., Sánchez-Hernández, R., Olivares-Reyes, J. A., & Rueda, A. (2025). Insulin resistance, Ca<sup>2+</sup> signaling alterations and vascular dysfunction in prediabetes and metabolic syndrome. *Frontiers in Physiology*, *16*, 1535153. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1535153>

Ross, R., Neeland, I. J., Yamashita, S., Shai, I., Seidell, J., Magni, P., Santos, R. D., Arsenault, B., Cuevas, A., Hu, F. B., Griffin, B. A., Zambon, A., Barter, P., Fruchart, J.-C., Eckel, R. H., Matsuzawa, Y., & Després, J.-P. (2020). Waist circumference as a vital sign in clinical practice: A Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, *16*(3), 177-189. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>

Shen, Y., Prinyawiwatkul, W., & Xu, Z. (2019). Insulin: A review of analytical methods. *The Analyst*, *144*(14), 4139-4148. <https://doi.org/10.1039/C9AN00112C>

Solinas, G., & Becattini, B. (2017). JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response. *Molecular Metabolism*, *6*(2), 174-184. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.12.001>

- Sollano Trejo, O. A., Romero García, T., Jaramillo Ramírez, H. J., Trejo Trejo, M., Leija Montoya, A. G., & Vázquez Jiménez, J. G. (2025). Association between visceral fat and components of metabolic syndrome in young Mexicans: A preliminary study. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, 45(2). <https://doi.org/10.12873/452sollano>
- Stanciu, S., Rusu, E., Miricescu, D., Radu, A. C., Axinia, B., Vrabie, A. M., Ionescu, R., Jinga, M., & Sirbu, C. A. (2023). Links between Metabolic Syndrome and Hypertension: The Relationship with the Current Antidiabetic Drugs. *Metabolites*, 13(1), 87. <https://doi.org/10.3390/metabo13010087>
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). *2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines*.
- Vázquez-Jiménez, J. G., Roura-Guiberna, A., Jiménez-Mena, L. R., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). El papel de los ácidos grasos libres en la resistencia a la insulina. *Gaceta de México*, 153(7), 355. <https://doi.org/10.24875/GMM.17002714>
- Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*, 27(6), 1487-1495. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>
- Wondmkun, Y. T. (2020). Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, Volume 13*, 3611-3616. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S275898>
- Xu, H., & Van Remmen, H. (2021). The SarcoEndoplasmic Reticulum Calcium ATPase (SERCA) pump: A potential target for intervention in aging and skeletal muscle pathologies. *Skeletal Muscle*, 11(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s13395-021-00280-7>
- Zhou, H., & Liu, R. (2014). ER stress and hepatic lipid metabolism. *Frontiers in Genetics*, 5. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00112>

## Anexos

### Anexo A. Aprobación por comité de ética



FACULTAD DE DEPORTES  
Oficio 265/2023-1

"2023, año de la concienciación sobre las personas con trastorno del espectro autista"

DRA. TATIANA ROMERO GARCÍA  
Docente de la Facultad de Deportes  
PRESENTE.-



Por este medio se hace de su conocimiento que el comité de ética y evaluación del posgrado y la investigación de la Facultad de Deportes reviso su solicitud, acerca del protocolo del proyecto de investigación titulado: "Estudio de parámetros HOMA-IR posprandial en jóvenes universitarios"

Una vez revisado el protocolo del mismo, verificamos que **cumple con los requisitos** de ética para el uso y tratamiento de datos con humanos. Por tanto, se otorga el aval de este comité para los fines que a la interesada convengan.

Sin otro particular se firma este documento en la Ciudad de Mexicali, Baja California, a los 7 días del mes de marzo de 2023.

Presidente del Comité

Mtro. Emilio Manuel Arráales Millán

Secretario del Comité

Dr. Heriberto Antonio Pineda Espejel

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE BAJA CALIFORNIA



FACULTAD DE  
DEPORTES

Vocal del Comité

Dra. Marina Trejo Trejo

## Anexo B. Consentimiento informado.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

Fecha: \_\_\_\_\_ Folio: \_\_\_\_\_

Responsable del proyecto:

Dr. José Gustavo Vázquez Jiménez

Facultad de Medicina Mexicali

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado:  
Estudio de parámetro HOMA posprandial en jóvenes universitarios.

El objetivo del estudio es determinar si existe asociación de entre los niveles de IMC o porcentaje de grasa corporal con los niveles de insulina en ayuno y 2 horas posterior a la ingesta de alimentos.

Los médicos me han mencionado que las muestras sanguíneas se me tomarán dos muestras sanguíneas por medio de una aguja. Este es un procedimiento de rutina cuyos riesgos incluyen dolor en la región de obtención de muestra, malestar temporal, aparición de hematoma "morete" o equimosis, sangrado, posibilidad de infección. La cantidad total de sangre extraída será aproximadamente de 10 ml.

Declaro que he sido ampliamente informado sobre los posibles beneficios, riesgos, inconvenientes, complicaciones y molestias derivados de mi participación en el estudio que son los siguientes: SE CONTARÁ CON UN LUGAR ADECUADO PARA LA TOMA DE MUESTRA, EN CUANTO A MOLESTIAS LA POSIBLE FORMACIÓN DE UN HEMATOMA EN LA ZONA DE PUNCIÓN, MISMA QUE SERÁ TRATADA DE SER NECESARIO POR LOS MÉDICOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que reciba.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Nombre del paciente:

---

Firma del Paciente:

---

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, duda o preguntas relacionadas con el estudio:

**557 16 22 ext. 124 y 554 222 7625**

Testigos:

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

### Anexo C. Dieta estandarizada dada a pacientes al momento de la intervención.

GRUPO	Subgrupo	Equivalentes	ENERGÍA	Proteína	Lípidos	Hidratos de Carbono
Verduras			0	0		0
Frutas			0			0
Cereales y tubérculos	Sin grasa		0	0		0
	Con grasa	1	173	4.2	8.6	20.7
Leguminosas			0	0		0
Alimentos de origen animal	Muy bajo		0	0		0
	Bajo		0	0		0
	Moderado					
	Alto					
Leche	Descremada		0	0		0
	Semidescremada		0	0		0
	Entera		0	0		0
	Con azúcar	1	237	15	3.8	35.8
Aceites y grasas	Sin proteína		0			0
	Con proteína		0	0		0
Azúcares	Sin grasa		0			0
	Con grasa					
Bebidas alcohólicas						
Lata Polimérica Estándar			0	0		0
TOTAL=			410	19.2	12.4	56.5
Requerimientos			400	18.00	13.33	52.00
% Adecuación			102.50	106.67	93.00	108.65

Distribución de macronutrientes			
Proteínas	18%	72.00	18.00 g
Lípidos	30%	120.00	13.33 g
H de Carbono	52%	208.00	52.00 g
		100%	400.00



Dieta dada a los pacientes en la intervención de acuerdo con las recomendaciones de 2000 kilocalorías para una persona de 70 kg de peso dividida entre cinco comidas con un aporte de 18% de proteínas, 30% de lípidos y 52% de carbohidratos.