



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

**FASES CARACTERÍSTICAS DE LA CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA
GLUCOSA EN SUJETOS DEPORTISTAS Y SEDENTARIOS
(ESTUDIO PILOTO)**

DR. ABRAHAM VILLALOBOS FLORES

ASESOR
DR. JAIME GUILLERMO RODRÍGUEZ RIVERA

CO – ASESORES
DR. MARCO ULISES MARTÍNEZ MARTÍNEZ
DR. JOSÉ SERGIO CAMACHO JUÁREZ

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

TÍTULO DE TESIS
FASES CARACTERÍSTICAS DE LA CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA
GLUCOSA EN SUJETOS DEPORTISTAS Y SEDENTARIOS (ESTUDIO PILOTO).

PRESENTA
DR. ABRAHAM VILLALOBOS FLORES

Asesores

Firmas

Dr. Jaime Guillermo Rodríguez Rivera
Internista – Endocrinólogo

Dr. Marco Ulises Martínez Martínez
Internista – Reumatólogo

Dr. José Sergio Camacho Juárez
Doctorado en Ingeniería Biomédica

Sinodales

Dra. Beatriz Yolanda Loredó Coronado
Internista – Endocrinóloga

Dr. Juan Manuel López Quijano
Internista – Cardiólogo
Maestro en Ciencias de Investigación

Dr. Emmanuel Rivera López
Internista – Endocrinólogo

M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal
Jefe de Investigación y Posgrado
Clínico de la Facultad de Medicina
Dr. Martín Magaña Aquino
Coordinador de la Especialidad de
Medicina Interna

Dr. Agustín Alarcón Madero
Jefe del Departamento de Medicina
Interna



RESUMEN

Introducción

El sedentarismo se refiere a las actividades que requieren un mínimo consumo de energía. Los cambios tecnológicos han propiciado que las personas adopten este estilo de vida a edades tempranas. Esto conlleva a un aumento en la prevalencia de obesidad y enfermedades crónico-degenerativas como Diabetes Mellitus (DM). La curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) continúa siendo el estándar de referencia para el diagnóstico de esta enfermedad, permitiendo además, evaluar los mecanismos de homeostasis de la glucosa.

Objetivos

Evaluar las diferencias de la CTOG en sujetos sedentarios y aquellos con diferentes grados de actividad física. Evaluar los niveles de insulina durante la prueba. Evaluar la presión arterial (PA) y correlacionar con los hallazgos en la CTOG.

Métodos

Se incluyeron cohortes de pacientes de entre 18 y 25 años catalogados en actividad física nula (sedentarios), moderada y vigorosa. Recibieron una carga de 75 g de glucosa vía oral y se les realizaron mediciones de niveles séricos de glucosa e insulina cada minuto durante los primeros 10 min y posteriormente cada 10 min hasta completar los 120 min. Se les realizó medición de niveles de PA al mismo tiempo. Se realizó un análisis de modelos mixtos.

Resultados

Se evaluó a un total de 15 pacientes, distribuidos en los 3 grupos de actividad física. Entre éstos, se observó una diferencia en los niveles de glucosa inicial en relación con los niveles de ésta a lo largo de la prueba ($p < 0.05$), siendo estadísticamente significativa entre los minutos 10 a 80. No se observaron diferencias en los niveles de insulina inicial (DE: 0.0844 ± 0.39) sin embargo sí existió una diferencia en los niveles a partir del minuto 6 y hasta el minuto 100 ($p < 0.05$), siendo mayor en el grupo de sedentarios. Se encontró una relación directa entre el IMC y la cantidad total de insulina secretada a lo largo del estudio. No se encontró relación entre los niveles de presión arterial y los niveles de glucosa o insulina a lo largo de la prueba.

Conclusión

Se observó la variabilidad esperada en los niveles de glucosa e insulina en el grupo de sujetos sedentarios, sin embargo no fue así en los grupos de actividad física, ya que presentaron niveles inferiores a lo esperado. Estos hallazgos sugieren un conjunto de mecanismos regulatorios de la secreción de insulina y el metabolismo de la glucosa en los sujetos con actividad física, que aún no han sido dilucidados por completo.



DEDICATORIAS

A mis padres

A mi hermana

A mi novia

A Winston...



RECONOCIMIENTOS

Al departamento de Endocrinología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Al departamento de Ingeniería Biomédica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Sergio Camacho por aportar la idea principal y decidir colaborar con el equipo de Endocrinología. Así mismo a los compañeros de la carrera de Ingeniería Biomédica que trabajaron por igual en este estudio: Raymundo Pacheco Quijano, Arturo Díaz de León Aguilar y Edgar Ricardo Núñez Blanco y, a la LE Angélica Aguilar por su apoyo en la parte clínica del estudio.

Al Dr. Guillermo Rodríguez por haberme invitado a participar en éste y demás proyectos, por su confianza y por ser un excelente modelo profesional a seguir.

Al Dr. Marco Martínez por su inteligencia y habilidad en el manejo de la estadística aunada a la clínica.

A mis padres y hermana porque son el pilar fundamental en mi vida y mi motivación. A mi novia por su apoyo. A Winston por la felicidad que siempre nos brinda.

ÍNDICE

RESUMEN.....	I
DEDICATORIAS.....	II
RECONOCIMIENTOS.....	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACIÓN.	5
HIPÓTESIS	6
OBJETIVOS.	7
SUJETOS Y MÉTODOS	8
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	11
ÉTICA.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	20
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.	26
CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	28
ANEXOS.....	32

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Rangos de referencia de niveles de insulina en sangre.....	3
Cuadro 2. Variables del estudio.	10
Cuadro 3. Características basales de los grupos.....	13
Cuadro 4. Mediciones de glucosa en el tiempo.....	15
Cuadro 5. Mediciones de insulina en el tiempo.....	16
Cuadro 6. Mediciones de tensión arterial sistólica.	32
Cuadro 7. Mediciones de tensión arterial diastólica.	33

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Cinética de glucosa e insulina durante una CTOG de 75g en sujetos con diferentes grados de intolerancia a la glucosa.	4
Gráfica 2. Curva de glucosa en el tiempo.	17
Gráfica 3. Curva de insulina en el tiempo.....	17
Gráfica 4. Plot que muestra el total de insulina medida en cada grupo.	18
Gráfica 5. Cantidad de insulina medida dividida en grupo de obesos y no obesos.	19
Gráfica 6. Suma total de insulina de los tres grupos a lo largo de la prueba.	19
Gráfica 7. Mediciones de TA sistólica en el tiempo.....	34
Gráfica 8. Mediciones de TA diastólica en el tiempo.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

DM: diabetes mellitus

CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa.

Hrs: horas.

IMC: índice de masa corporal

Kg: kilogramo.

m²: metro al cuadrado.

SC: superficie corporal.

min: minuto

ml: mililitro.

O₂: oxígeno

MET: equivalente metabólico.

HbA1c: hemoglobina glucosilada.

GBA: glucosa basal alterada.

IOC: intolerancia oral a carbohidratos.

PA: presión arterial.

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ANTECEDENTES.

El término sedentarismo se refiere a las actividades que se relacionan con un mínimo consumo de energía. En tiempo, se define como menos de 30 minutos de actividad física moderada la mayor parte de los días. En gasto energético, aquel individuo que gasta menos de 1.5 equivalentes metabólicos (METs) por hora, trabaja sentado y emplea menos de 1 hora al día en actividades de transporte, como caminar, es considerado sedentario. Ejemplos de actividades sedentarias son: sentarse, acostarse, ver televisión, usar la computadora, leer, dormir, entre otras.¹

La actividad física se define como el movimiento corporal inducido por la contracción del músculo esquelético que incrementa el gasto de energía por encima del basal. El término “ejercicio” se utiliza para denominar aquella actividad física planeada, estructurada y repetitiva, con el propósito de mejorar o mantener el nivel de salud física de un individuo. La actividad física puede ser medida en términos de equivalentes metabólicos (METs), unidades utilizadas para estimar el costo metabólico (consumo de oxígeno), equivalente a ~3.5mL O₂/kg/min y representa el consumo de oxígeno aproximado de un adulto en reposo, sentado. La actividad física moderada incluye aquella realizada a una intensidad de 3 a 5 METs, el equivalente a caminar de manera apresurada entre 5 a 8 km/hr. El ciclismo recreativo, la natación de esfuerzo moderado, jugar golf, la limpieza normal en casa y/o podar el césped, son ejemplos de actividad física moderada (5 - 10 METs). La actividad física vigorosa incluye a aquella realizada a una intensidad >10 METs, como correr, practicar un deporte de forma profesional, ejercicio en gimnasio como correr en banda, aerobics, etc.²

Los cambios tecnológicos han propiciado que las personas tengan un estilo de vida más sedentario, con episodios breves de actividad moderada o vigorosa durante el día. Las actividades laborales, el transporte y el tiempo libre, se han convertido en tareas de muy baja demanda energética.³ Diversos estudios han reportado que las actividades sedentarias tienen una influencia directa en el metabolismo, la salud ósea y cardiovascular, señalando que mientras más prolongado sea el tiempo destinado a éstas, mayor será el riesgo de alteraciones metabólicas. De acuerdo a la encuesta de ENSANUT del 2012 la prevalencia de inactividad física en personas adultas en México incrementó del 11.2% al 16.5% y hubo una disminución en cuanto a la proporción de personas activas del 82.3% al 72.3%, de lo reportado en 2006. De acuerdo a la OMS, la prevalencia de inactividad física es del 29%.⁴ Un adulto promedio gasta 1:40 horas en transporte inactivo, 3:30 horas sentado y 7:30 horas de sueño, al día. A lo largo de la historia, el sedentarismo se ha catalogado como un factor de riesgo moderno, para el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas en conjunto con: tabaquismo, alcoholismo y riesgos ocupacionales, desplazando a los factores de riesgo clásicos o tradicionales como son: desnutrición, falta de higiene y contaminación del aire y agua.⁵

Más de un billón de personas en el mundo padecen sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m² SC). Más del 50% de los 671 millones de personas en el mundo con obesidad viven en sólo 10 países, en orden decreciente en cuanto a número de personas por país: Estados Unidos, China, India, Rusia, Brasil, México, Egipto, Alemania, Pakistán e Indonesia. Tan sólo EUA cuenta con el 13% del total de personas obesas en el mundo, seguidos por China e India, juntos con el 15% del total. El 62% se distribuye en los países en vías de desarrollo. México muestra estadísticas alarmantes: la prevalencia de sobrepeso en menores de 20 años es del 28.4% en hombres y 29.3% en mujeres; siendo obesos el 10.5% y 9.8%, respectivamente. En cuanto a los adultos mayores de 20 años, 66.8% de los hombres y 71.4% de las mujeres cursan con sobrepeso, y de éstos el 20.6% y el 32.7% cursan con obesidad, respectivamente.⁶ La inactividad física se asocia a su vez, con un aumento del 21 al 25% del riesgo de desarrollo de cáncer de mama y de colon, 30% en el desarrollo de enfermedad cardiaca isquémica y 27% en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus.²

El término Diabetes Mellitus (DM) describe varias enfermedades del metabolismo anormal de carbohidratos, caracterizados por hiperglucemia. Se asocia a una alteración relativa o absoluta de la secreción de insulina, así como varios grados de resistencia periférica a la acción de ésta. La prevalencia de esta enfermedad va en aumento y se estima que más de 350 millones de personas en el mundo la padecen. En adultos mayores de 25 años es del 10% de la población, siendo mayor en países del Este del Mediterráneo y en América (11%). Más del 80% de las muertes por Diabetes ocurren en países de bajos y medianos ingresos. La OMS prevé que para el 2030, la Diabetes Mellitus será la causa No.7 de mortalidad a nivel mundial. Del conjunto, 50% muere por enfermedad cardiovascular (infarto agudo al miocardio o enfermedad vascular cerebral). La DM es la primera causa de enfermedad renal crónica a nivel mundial y aumenta al doble la probabilidad de morir por cualquier otra causa⁷. México ocupa el octavo lugar a nivel mundial en cuanto a prevalencia de DM⁵. Su incidencia es más alta en mujeres (442/100 000), que en hombres (326/100 000) y ésta aumenta con la edad, de 46 por cada 100 000 habitantes entre los adultos jóvenes de 20 a 24 años, siendo mayor entre los 60 y 64 años de edad (1 787/100 000). En 2011, en México, de cada 100 000 personas que murieron, 70 fallecieron por diabetes, sin contar las causas relacionadas con ésta. El diagnóstico de esta enfermedad se realiza en base a uno de los siguientes criterios:¹¹

- ✓ Hemoglobina Glucosilada (HbA1c) $\geq 6.5\%$.
- ✓ Glucosa en ayuno mayor a 8 horas ≥ 126 mg/dL.
- ✓ En presencia de síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica y glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL.
- ✓ Glucosa plasmática a las 2hrs ≥ 200 mg/dL durante una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG).

La CTOG es un test que evalúa la glucosa en ayuno con mediciones hasta 2 horas después de la ingesta de una carga de glucosa vía oral, convencionalmente 75 gramos, permitiendo observar la velocidad con la cual la concentración de

glucosa en sangre disminuye con el tiempo. Ofrece varias ventajas como ser el único test formal para el diagnóstico de prediabetes (Intolerancia Oral a Carbohidratos, IOC, 140 – 199 mg/dL; Glucosa Basal Alterada, GBA, 100 – 125 mg/dL) y permitir la evaluación de la función de la célula β a nivel experimental y de una manera más fisiológica en comparación a los ensayos con administración de glucosa vía intravenosa.¹² Se ha observado que los individuos con pruebas normales o normoglucémicos pero con niveles más elevados de glucosa a las 2hr, presentan un aumento en el riesgo para desarrollar diabetes a largo plazo. A su vez muestra varias desventajas: presenta una variabilidad aproximada del 16.7%, es difícil de reproducir en el medio hospitalario, requiere de 10 a 16 hrs de ayuno e ingesta previa de 150g de glucosa 3 días previos, debe iniciarse entre 7 y 9 de la mañana, requiere múltiples punciones, puede verse modificada por otros medicamentos y tiene un costo elevado.¹³

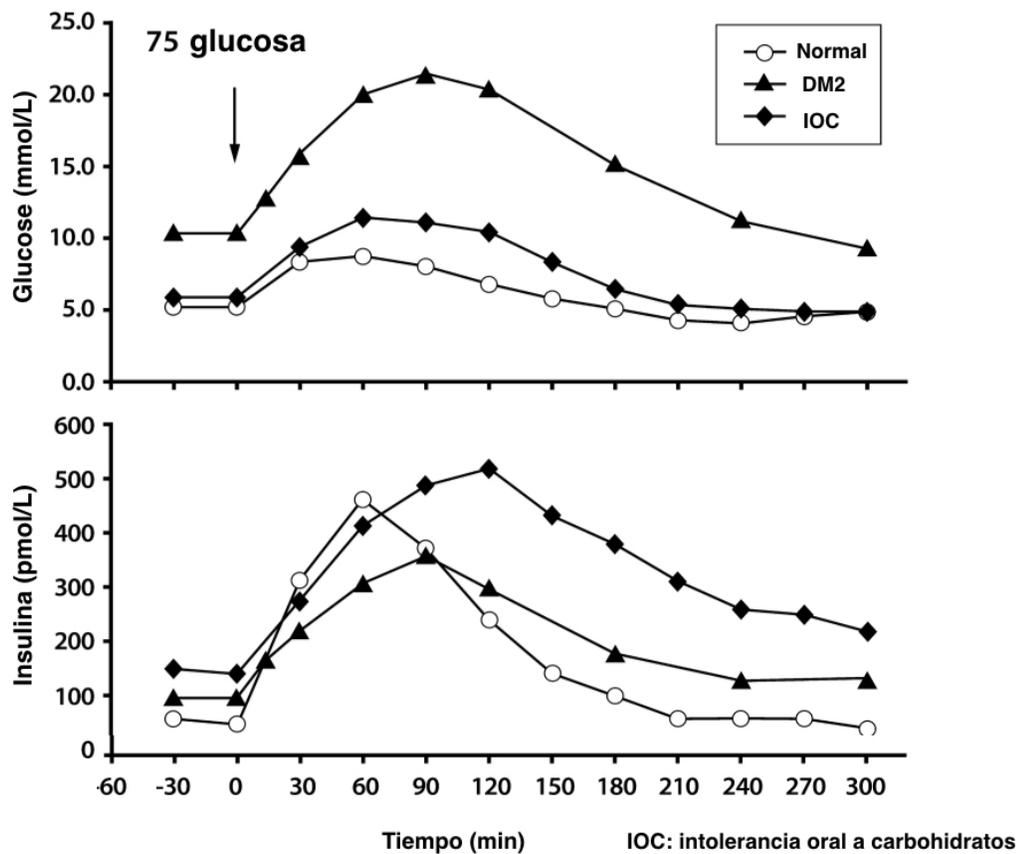
La insulina es una hormona peptídica compuesta por 51 aminoácidos, sintetizada, empaçada y almacenada en las célula β del páncreas. La secreción de esta hormona es de manera pulsátil, con periodicidad que va de los 5 a los 10 minutos, siendo ésta la considera como primera fase de secreción de insulina y se cree es debida a la rápida liberación de los gránulos justamente adyacentes a la membrana plasmática de la célula β . La segunda fase corresponde a la liberación del “pool” de reserva de los gránulos preformados y almacenados en el aparato de Golgi, así como a una síntesis *de novo* de la insulina, en respuesta a una elevación persistente en los niveles de glucosa en sangre principalmente, con un ritmo que va de los 60 hasta los 180 minutos. Una disminución seguida de ausencia de la primera fase, es la característica inicial de la disfunción de la célula β observada en los pacientes con DM.¹⁴ El **cuadro 1** muestra los rangos de referencia de insulina plasmática.¹⁵

Cuadro 1. Rangos de referencia de niveles de insulina en sangre[15].

	Nivel de insulina
Ayuno	<25 mUI/L
30 min. posterior a carga de glucosa	30 – 230 mUI/L
1hr. posterior a carga de glucosa	18 – 276 mUI/L
2hrs. posterior a carga de glucosa	16 – 166 mUI/L
3hrs. posterior a carga de glucosa	<25 mUI/L

La insulina comienza su acción con la unión a su receptor heterotetramérico ubicado en la membrana de las células blanco. Estos receptores son glucoproteínas compuestas por dominios de unión (alfa) y de traducción de la señal (beta). Esto activa una cascada de señalización intracelular donde predomina la fosforilación de otros sustratos de proteínas. La glucosa es la principal reguladora de la acción de la insulina, la cual es obtenida por tres fuentes principales: absorción de alimentos, glucogenólisis y gluconeogénesis y llevada al interior de la célula por diferentes transportadores denominados GLUT (1-5), cobrando especial importancia el GLUT4 ubicado en músculo esquelético y adipocitos.¹⁶

De acuerdo a lo descrito anteriormente, lo esperado a observar en las curvas de glucosa de sujetos sanos, normoglucémicos, es una distribución unimodal, correspondiente a una adecuada respuesta a la primera fase de secreción de insulina, y estabilización en los niveles de glucosa plasmática durante la segunda fase. Por el contrario, los individuos con desarrollo de resistencia a la insulina inicialmente pueden presentar un pico más elevado de secreción de ésta correlacionando con niveles sostenidos de hiperglucemia, presentando posteriormente una distribución bimodal de las curvas de glucosa, como lo observado en los estudios de los indios Pima.¹⁷ Los individuos con DM establecida, presentan una disminución significativa en la curva de secreción de insulina, traduciendo la disfunción o incompetencia de la célula β en respuesta a la carga de glucosa (ver gráfica 1).^{18, 19, 20}



Gráfica 1. Cinética de glucosa e insulina durante una CTOG de 75g en sujetos con diferentes grados de intolerancia a la glucosa. NGT: normoglucémico. T2DM: diabético. IOT: intolerante oral a carbohidratos [19].



JUSTIFICACIÓN.

Una de las necesidades apremiantes de las instituciones de salud y de la especialidad de Medicina Interna debería enfocarse en la salud de los adultos jóvenes ya que en nuestro país existe un aumento en la prevalencia e incidencia de inactividad física y obesidad y por consiguiente el desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas que se traducirán en un mayor costo para su tratamiento y un aumento en la morbi-mortalidad del paciente, lo que llevará a una mayor afectación a edades tempranas, es decir, a la población económicamente activa, con impacto en todos los rubros a nivel nacional. La intervención temprana para la prevención de estas enfermedades es la clave para evitar estos problemas.

El interés científico de la siguiente investigación se basa en la detección temprana de anomalías en el metabolismo de la glucosa en sujetos jóvenes y cómo la actividad física influye en la prevención y/o estabilización de dichas alteraciones. Permitirá evaluar un abordaje científico y metodológico, pero sobre todo preventivo del paciente joven con tendencia al desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina, que finalmente traduce al desarrollo de diabetes mellitus y otras enfermedades. Además de consolidar futuros estudios sobre esta problemática, fomentar el interés investigativo, el esfuerzo humano, ético y profesional de indagar y proponer posibles soluciones, es una alternativa viable a enfocar en todas las instituciones de salud que velen por la seguridad e higiene físico y mental de los jóvenes.



HIPÓTESIS

Existen diferencias en la curva de tolerancia oral a la glucosa en sujetos deportistas comparados con sedentarios.



OBJETIVOS.

Primario:

Evaluar las diferencias de la curva de tolerancia oral a la glucosa en sujetos sedentarios y aquellos que realizan diferentes grados de actividad física.

Secundarios:

1. Evaluar los niveles de insulina en las diferentes fases de la CTOG.
2. Evaluar los niveles de presión arterial (PA) durante la realización de la prueba y correlacionar con los hallazgos de la CTOG.

SUJETOS Y MÉTODOS

Estudio de cohortes, prospectivo, analítico. Realizado en el servicio de Endocrinología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P. México.

Participantes:

El estudio incluyó un total de 15 sujetos entre 18 y 25 años de edad, con diferentes grados de actividad física. La mayoría estudiantes de la carrera de Ingeniería Biomédica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP).

Criterios de inclusión:

Individuos con actividad física: se dividió en un grupo de ejercicio moderado (**Grupo II**), aquellos que realizaban actividad física entre 5 y 10 METs de 2 a 4 veces por quincena. Y aquellos con actividad física vigorosa (**Grupo I**), mayor a 10 METs de 3 a 4 veces por semana, por un periodo mayor a 2 años.

Individuos sedentarios: definidos como actividad física menor a 30 minutos al día, la mayor parte de los días, por un periodo de 2 años o más (**Grupo III**).

Criterios de exclusión:

Aquellos que al ingreso presentaron glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl y aquellos que no cumplieron con las horas de ayuno requeridas para la prueba.

Criterios de eliminación:

Sujetos que no pudieron ser canalizados en vena periférica y aquellos que no toleraron la prueba.

Todos los individuos fueron sometidos a un análisis clínico: historial médico, evaluación física que incluyó medición de signos vitales con baumanómetro de mercurio, peso y talla en báscula calibrada, cálculo de índice de masa corporal y medición del perímetro abdominal con cinta métrica, por personal capacitado

(enfermería, medicina). El cálculo de calorías diarios se realizó mediante FoodTracker (disponible en <https://www.supertracker.usda.gov/foodtracker.aspx>).²¹

El día previo al estudio se mantuvo al sujeto en ayuno de 12 hrs, fueron citados entre 7:00 y 8:00 a.m del día siguiente. Se colocó un catéter en la vena antero cubital para la toma de muestras sanguíneas, se tomó una muestra de sangre venosa de 3 mL que se catalogó como basal y después el sujeto recibió una carga de vía oral de 75 g de glucosa en un dL de agua. Después una muestra de sangre venosa de 3 mL fue tomada cada 1 minuto durante los primeros 10 minutos y posteriormente cada 10 minutos hasta completar 120 minutos. La sangre venosa fue centrifugada a 5000 rpm por 5 min con una centrifuga clínica (MARCA Premiere/Luzeren, Modelo XC-2009) en el lugar del estudio y se separó el suero del sobrenadante y se almacenó a -40°C para su posterior análisis. La PA fue medida cada 1 minuto durante los primeros 10 min. y cada 5 min. hasta los 120 min. mediante baumanómetro de mercurio.

Pruebas Bioquímicas

La glucosa se determinó con reactivos de la marca Sprinreact que funciona combinando la glucosa endógena con glucosa oxidasa que produce ácido glucónico mas peróxido de hidrógeno y el peróxido de hidrógeno producido se detectó mediante un aceptor cromogénico de oxígeno dando como producto quinona + H₂O. La intensidad del color producto de la quinona es proporcional a la concentración de glucosa presente en la muestra ensayada que fue leída por un lector de ELISA (marca Bio-Tek). La metodología para determinar la glucosa fue la recomendada por el fabricante de los reactivos (Sprinreact).

La insulina se determinó con kits para prueba de ELISA marca Monobind que se hace con un análisis inmunoenzimométrico que funciona con una enzima inmovilizadora de anticuerpos. Después de un conjunto de reacciones, la actividad enzimática en la fracción enzima unida al anticuerpo es directamente proporcional a la concentración de antígeno nativo y con el lector de ELISA (marca Bio-Tek) se determinó la cantidad de insulina en la muestra. La metodología para determinar la insulina fue la recomendada por el fabricante de los reactivos (Monobind).

Variables del Estudio

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Actividad Física	Movimiento corporal inducido por la contracción del músculo esquelético que incrementa el gasto de energía por encima del basal.	Nulo, moderado, vigoroso	METs	Nominal
Independiente				
Glucosa	Monosacárido producto de degradación de azúcares, esencial para el metabolismo humano.	60-99 A las 2hr: <200	mg/dL	Continua
Confusoras				
Insulina	Hormona secretada en célula β del páncreas en respuesta a niveles de glucosa en sangre.	0.003-0.001	mUI/ml	Continua
Sexo	Género.	Hombre-Mujer	--	Nominal
Edad	Número de años de un individuo.	18-25	Años	Discreta
Índice de Masa Corporal	Relación del peso sobre el cuadrado de la estatura.	<18 - >40	Kg/m ²	Continua
Perímetro Abdominal	Medición del punto medio entre las crestas ilíacas y la última costilla hacia la parte más saliente del abdomen.	60 - >120	cm	Continua
Dieta	Consumo diario de calorías de un individuo.	1800 - >3500	cal	Discreta

Cuadro 2. Variables del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó muestreo no probabilístico intencional, en donde los investigadores seleccionaron a los individuos de la población, con las características ya mencionadas. No existió cálculo de muestra ya que al ser un estudio piloto, dependió de los recursos otorgados para la realización del estudio: número de kits para determinación de niveles de glucosa e insulina disponibles al momento.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa R versión 3.2.3 donde se incluyeron las variables dependientes y se realizó análisis de varianza (ANOVA) para comparar múltiples grupos, y se ajustaron diversos modelos mediante modelos mixtos multivariados.

Se aplicaron varios modelos donde se incluyeron las diferentes variables: glucosa + actividad física + tiempo + IMC + sexo + edad con inclusión del componente aleatorio por cada paciente. Los puntos finales secundarios fueron evaluados mediante los siguientes modelos: insulina + actividad física + tiempo + IMC + sexo + edad con inclusión del componente aleatorio por cada paciente.



ÉTICA.

Se obtuvo consentimiento informado por escrito, del total de los sujetos incluidos en el estudio. El protocolo fue aprobado por el comité de ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” el 29 de Enero del 2013 con registro **22-13.**

RESULTADOS.

En el **cuadro 3** se observan las características de base de cada grupo.

VARIABLES	I n±DE	II n±DE	III n±DE	P
Sexo				
Hombre	1	2	2	0.6
Mujer	4	3	3	
Edad (años)	23±2	22 ±2.5	20±2	0.21
Peso (kg)	68±14	71±16	84.4±10	
Talla (m)	1.68±0.11	1.7±0.12	1.67±0.11	
IMC (Kg/m²)	22.6±4.6	24.5±4.2	30±3	0.2
Perímetro Abdominal	85.6±14	88.6±11.7	98.8±6.7	
Consumo de Alcohol	1(19g/quincenal)	2(20-96g/semana)	1(115g/semana)	
Tabaquismo	1	1	1	
Consumo aproximado de Calorías/día (cal)	1800-2300	2500-3000	2800-3500	
Actividad Física (MET)	>10	5-10	3-5	

Cuadro 3. Características basales de los grupos.

DE = Desviación estandar.
 IMC = Índice de masa corporal.
 Kg: kilogramo.
 M: metros.
 MET: equivalentes metabólicos.

Grupo I: actividad física Vigorosa.
Grupo II: actividad física moderada.
Grupo III: sedentarios.

Se asignaron 5 pacientes a cada grupo. La edad promedio de todos los participantes fue de 22 años. Sólo 1 paciente de cada grupo era fumador activo al momento del estudio. 4 sujetos distribuidos en los 3 grupos se consideraron con alcoholismo leve, no dependientes.

Los sujetos del grupo I mostraron en su mayoría un índice de masa corporal considerado como peso normal, la media del grupo II se catalogó como normal, sin embargo con rangos que incluyó el sobrepeso ($24.5 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$). La media del grupo III se encontró en rangos de obesidad ($30 \pm 3 \text{ kg/m}^2$). A pesar de esto, no hubo diferencias estadísticamente significativas durante el análisis de muestreo ($p=0.2$).

A pesar de que los individuos con actividad física vigorosa se encontraban bajo un régimen calórico más estricto, la ingesta promedio de este grupo mediante cálculo con la ecuación de Harris Benedict (disponible en <http://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/nutrition-and-healthy-eating/in-depth/calorie-calculator>)²² fue de 2395 cal. como mantenimiento, sin embargo el rango calculado fue de 1800 a 2300 cal. por día, en comparación al grupo II con un estimado de 2250 cal/día con rango real de 2500 a 3000 cal/día. El estimado para el grupo III fue de 1900 cal/día sin embargo éstos consumían entre 2800 a 3500 cal/día. No hubo diferencias en la exploración física de los sujetos de los grupos I y II, exceptuando al grupo III con datos de obesidad de predominio central, en base al perímetro abdominal (OMS, H: $>102 \text{ cm}$; M: $>88 \text{ cm}$).²³

Las mediciones basales de los niveles de glucosa en los 3 grupos se catalogaron como dentro de parámetros normales, al igual que los niveles iniciales de insulina, sin embargo siendo mayores en el grupo de sedentarios ($0.1144 \pm 0.18 \text{ mUI/dL}$) (ver **cuadros 4 y 5 y gráfica 2**). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de glucosa inicial y la secretada a lo largo de la prueba para cada grupo en particular, específicamente entre los minutos 10 y 80 ($p < 0.05$), no siendo significativa al realizar la comparación entre los tres grupos (ver **gráfica 2**). Existió además, diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los niveles de insulina medida entre los minutos 6 y 100 de la prueba ($p < 0.05$) entre los tres grupos. Así mismo, se encontró una relación directa entre el IMC y la cantidad de insulina secretada en el tiempo, siendo que, a mayor cantidad de IMC del individuo, mayor será la secreción de insulina en respuesta a la carga de glucosa en sangre ($p < 0.05$) (ver **gráfica 5**).

No se encontraron diferencias significativas en las mediciones de presión arterial entre los individuos de los tres grupos a lo largo de la prueba (ver **Anexos**).

Cuadro 4. Mediciones de glucosa en el tiempo.

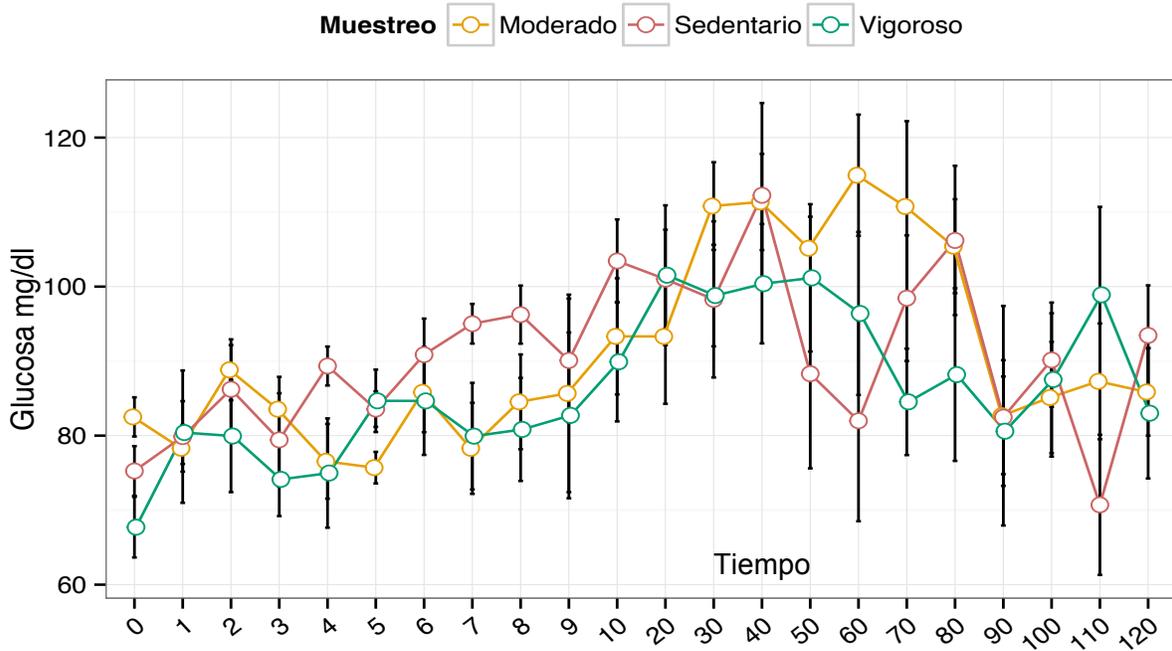
Glucosa mg/dL	I (x) ±DE	II (x) ±DE	III (x) ±DE	P
basal	68±9	82±6	75±7	
1 min	80±9	78±7	80±20	
2 min	80±17	89±9	86±13	0.3375
3 min	74±11	83±9	80±14	0.9661
4 min	75±16	76±11	89±6	0.8213
5 min	84±9	75±5	83±5	0.6205
6 min	85±16	86±11	91±11	0.2265
7 min	80±16	78±13	95±6	0.4049
8 min	81±15	84±14	96±9	0.1530
9 min	83±24	85±29	90±18	0.1455
10 min	90±18	93±17	103±12	0.0043
30 min	99±15	111±13	101±14	0.0001
60 min	96±24	115±18	98±23	0.0008
70 min	84±15	100±25	98±18	0.0009
80 min	88±25	105±14	106±22	0.0004
90 min	81±16	82±34	82±17	0.6639
100 min	87±23	85±12	90±13	0.1149
110 min	98±26	87±10	70±17	0.1353
120 min	83±17	85±11	93±11	0.1430

DE: desviación estándar.

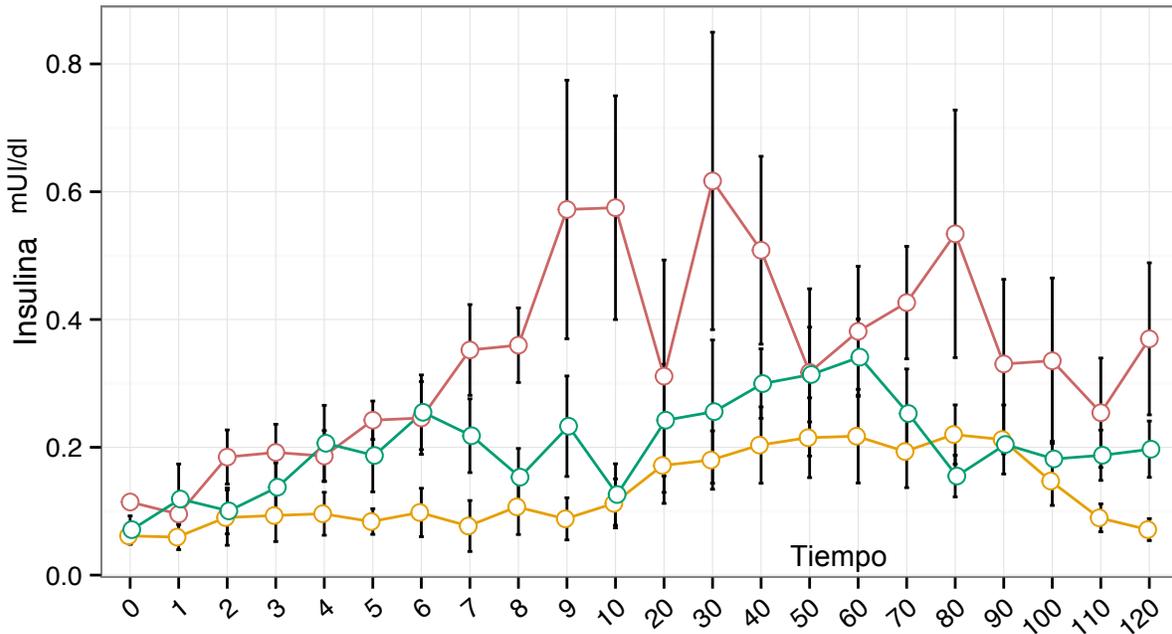
Cuadro 5. Mediciones de insulina en el tiempo.

Insulina mUI/dl	I (x) ±DE	II (x) ±DE	III (x) ±DE	P
Basal	0.071±0.048	0.0614±0.029	0.1144±0.18	
1 min	0.119±0.122	0.0594±0.0437	0.0954±0.028	
2 min	0.100±0.080	0.09±0.096	0.1847±0.94	0.4771
3 min	0.137±0.085	0.0932±0.091	0.192±0.098	0.2744
4 min	0.206±0.132	0.096±0.075	0.1863±0.089	0.1581
5 min	0.1872±0.127	0.083±0.044	0.2424±0.067	0.0827
6 min	0.2548±0.130	0.098±0.0847	0.246±0.127	0.0392
7 min	0.218±0.129	0.076±0.089	0.3523±0.158	0.0159
8 min	0.153±0.100	0.1068±0.096	0.36±0.13	0.0213
9 min	0.233±0.175	0.088±0.073	0.57±0.45	0.0010
10 min	0.1261±0.107	0.1122±0.085	0.575±0.4	0.0017
30 min	0.2558±0.250	0.18±0.1020	0.617±0.52	0.0052
60 min	0.3411±0.133	0.2164±0.1638	0.3815±0.227	0.0000
70 min	0.253±0.155	0.193±0.10	0.426±0.223	0.0000
80 min	0.155±0.073	0.220±0.17	0.534±0.23	0.0000
90 min	0.2044±0.032	0.2122±0.12	0.3304±0.296	0.0011
100 min	0.181±0.061	1.677±0.1	0.736±0.1	0.0014
110 min	0.187±0.088	1.016±0.1	0.448±0.1	0.1325
120 min	0.197±0.098	0.0712±0.038	0.37±0.23	0.0210

Gráfica 2. Curva de glucosa en el tiempo.



Gráfica 3. Curva de insulina en el tiempo.

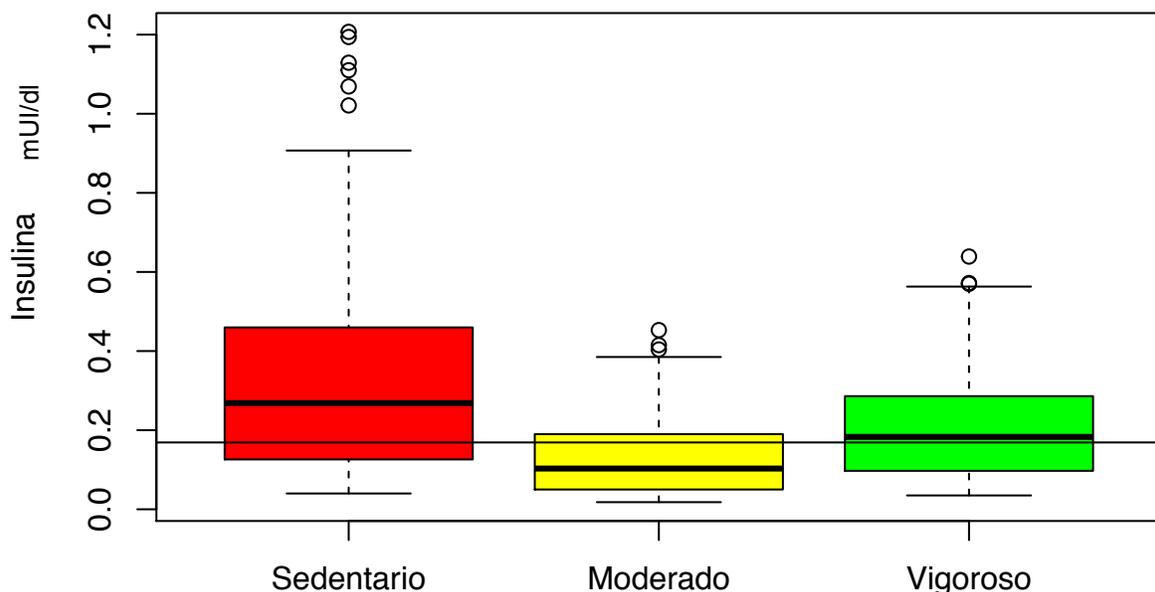


La gráfica 2 muestra la curva de distribución de glucosa a lo largo del estudio para los tres grupos, se observan niveles basales normales en los tres, así como una elevación a partir del minuto 6 para el grupo de sedentarios y a partir del minuto 8 en los grupos de actividad física, siendo constante y significativa la

elevación entre los minutos 10 y 80, al compararla con la inicial, en cada grupo. Se puede observar un discreto mayor aumento, sostenido, en el grupo de actividad física moderada. Al final de la prueba, los individuos de cada grupo mostraron niveles de glucosa normal.

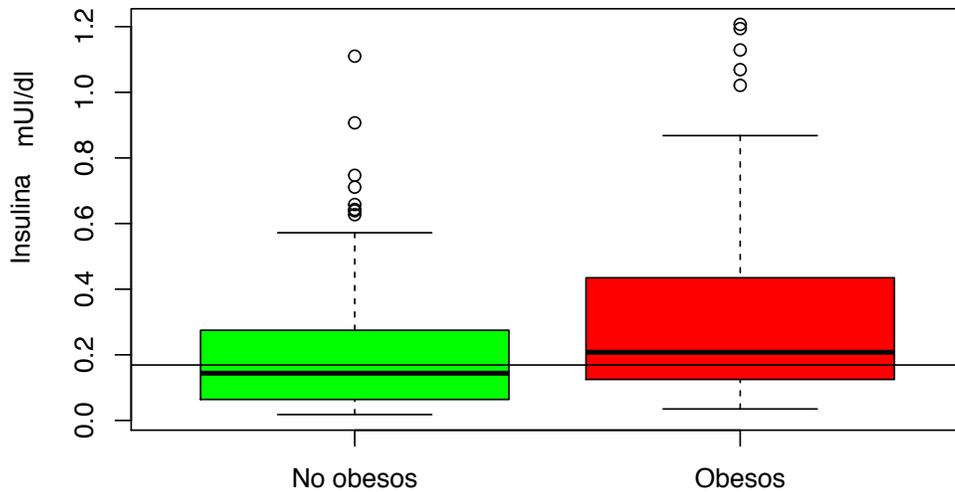
La gráfica 3 muestra la curva de distribución de la insulina a lo largo del tiempo, donde se observa una diferencia importante en la curva de secreción de insulina de los sujetos sedentarios, comenzando a partir del minuto 6 ($p=0.0392$) manteniéndose hasta el minuto 100 de la prueba ($p=0.0014$). Sin embargo ésta corresponde al aumento en los niveles de glucosa plasmática, lo esperado en los sujetos sanos, normoglucémicos. Tanto el grupo de actividad física vigorosa como el de moderada, mostraron menores niveles de insulina a lo largo del estudio, incluso siendo menor en el grupo II (**ver gráfica 4**). El grupo de sedentarios presentó un segundo pico de elevación, específicamente al minuto 80 de la prueba. Al final del estudio los tres grupos mostraron niveles de insulina sérica dentro de los parámetros esperados.

Gráfica 4. Plot que muestra el total de insulina medida en cada grupo.

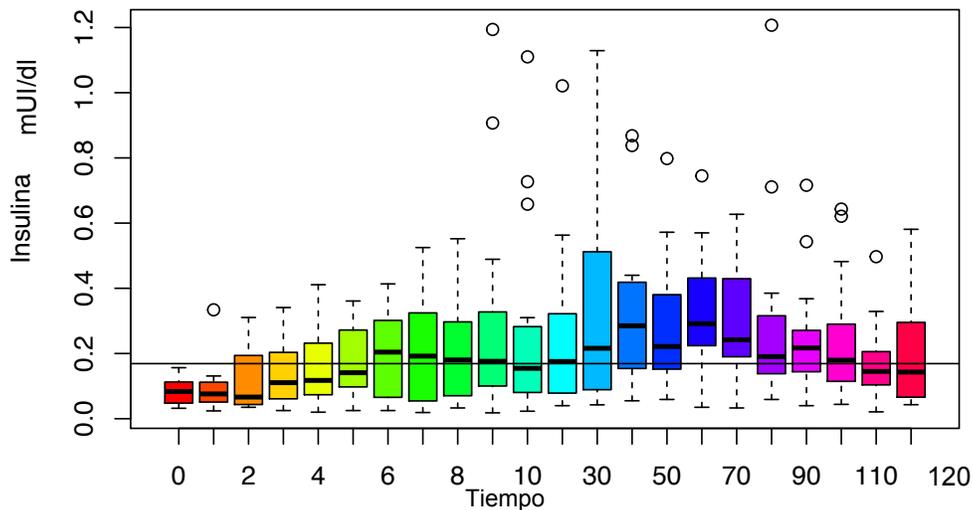


La gráfica 5 muestra la relación de pacientes divididos en 2 grupos: no obesos y obesos (IMC ≥ 30 kg/m² SC) y el total de insulina durante la prueba mostrando una diferencia significativa en ambos grupos como se encontró durante el análisis de modelos mixtos, existiendo una relación directa entre la cantidad de insulina y el IMC, es decir, a mayor IMC mayor cantidad de insulina secretada/medida.

Gráfica 5. Cantidad de insulina medida dividida en grupo de obesos y no obesos.



Gráfica 6. Suma total de insulina de los tres grupos a lo largo de la prueba.



La gráfica 6 muestra un aumento en la suma total de insulina de todos los sujetos a partir del minuto 6, correspondiente a la primera fase de secreción y hasta el minuto 100, superando la media exactamente al minuto 60 de la prueba, característico de la segunda fase de secreción de la insulina.

DISCUSIÓN.

De acuerdo a los hallazgos descritos, las pruebas de tolerancia oral a la glucosa no mostraron una variabilidad significativa entre los individuos de cada grupo ni entre cada grupo, catalogándose como normoglucémicos, en base a los estándares descritos para esta prueba, es decir, con niveles de glucosa basal y a los 120 minutos dentro de parámetros normales. El comportamiento de la glucosa a lo largo de la prueba fue el esperado en todos los sujetos de los tres grupos, con elevación de ésta entre los minutos 10 y 80 en comparación a la glucosa basal, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre los individuos sedentarios y los que realizaban algún grado de actividad física. Esto se reflejó en la gráfica de glucosa como una curva de distribución con niveles pico entre los 30 y 80 minutos siendo más uniforme y constante en el grupo de actividad física vigorosa.

Por otro lado, los niveles medidos de insulina a lo largo del estudio mostraron una elevación a partir del minuto 6 para los tres grupos manteniéndose constante en los de actividad física, incluso con una curva de menor magnitud en el grupo de actividad física moderada, como se muestra en las gráficas 3 y 4. En éstas se observa a su vez un aumento significativo en la curva del grupo de sedentarios, sin embargo con niveles dentro de lo esperado y con una curva de morfología normal como la observada en los pacientes normoglucémicos. El hallazgo principal de este estudio se basa en la uniformidad o disminución de la magnitud en la curva de secreción de insulina de los sujetos pertenecientes a los grupos de actividad física, sea moderada o intensa. Está disminución es lo contrario a lo esperado en la hipótesis planteada, ya que se esperaba que estos individuos presentaran un aumento significativo en las curvas de secreción de insulina en comparación al grupo de sedentarios, y no una disminución como se observa en los individuos con diabetes mellitus establecida.¹⁹

Este resultado propone una vía de metabolismo de la glucosa aún no dilucidada por completo, en la que los sujetos que realizan actividad física requieren de cantidades menores para la regulación y el metabolismo de la glucosa en el organismo a diferentes niveles.

Desde 1981, Galbo et al. observaron una disminución de la liberación de insulina en respuesta a la carga de glucosa en ratas sometidas a ejercicio.²⁴ De manera similar, en 1982, Zawalich et al. encontraron una disminución del 40 al 50% en la secreción de insulina en ratas a las que se sometieron a actividad física.²⁵ En estos dos estudios se hipotetizó que la hipoinsulinemia inducida por el ejercicio era debida a una disminución en la sensibilidad a la insulina de la célula β en respuesta a la carga de glucosa, sin embargo esta idea se dejó de lado al comprobar, Tsuchiya et al. en esta misma especie de animales, que sí existía un aumento en la secreción de insulina en roedores sometidos a ejercicio crónico, asociado a un aumento en los niveles de potasio y la despolarización de la membrana de la célula β .²⁶

Es bien conocido que el ejercicio aumenta la sensibilidad a la insulina ayudando a ésta a regular positivamente la translocación del transportador GLUT4 en la membrana celular del músculo esquelético y activa la vía de AMPK, para así aumentar la captación de glucosa a este nivel, aún en ausencia de insulina o en menores concentraciones de ésta, asociada a un aumento en la microvasculatura del músculo esquelético, mejorando la sensibilidad a nivel de la célula endotelial y aumentando la entrega distal de esta hormona.²⁷ A su vez, el ejercicio mejora el metabolismo de lípidos en músculo esquelético aumentando la biogénesis mitocondrial y la oxidación de ácidos grasos en éstas. La adaptación al ejercicio resulta de un efecto acumulativo de los incrementos transitorios de la transcripción de ARNm que codifica varias proteínas necesarias para la adaptación del músculo al ejercicio, como son las cinasas dependientes de calcio/calmodulina (CaMK), calcineurina, proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK), proteínas cinasas activadas por mitógenos (ERK 1/2, p38, MAPK) y el blanco de rapamicina en los

mamíferos (mTOR). Sin embargo esta expresión en ARNm sólo dura hasta 24 horas posterior a la realización del ejercicio, por lo que otros niveles de regulación de éstos involucran alteraciones en la metilación de ADN, modificación de histonas y expresión de microARN. Por lo anterior, desde hace ya 50 años se ha considerado al músculo esquelético como un órgano endócrino para explicar sus interacciones con tejido adiposo, páncreas, hígado, hueso y cerebro y con capacidad autócrina y parácrina. Una de las moléculas propuestas, denominadas “miocinas” es la IL-6, con efecto sobre el metabolismo de éste, mas que sobre la inflamación, ya que sigue una vía de producción independiente del factor de necrosis tumoral, aunada a otras moléculas como IL-8, IL-10, IL-15, antagonista del receptor de IL-1, factor estimulador de colonia de granulocitos, factor de necrosis tumoral alfa, proteína 1 quimiotáctica del monocito, IL-1 β , factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), ácido β -aminoisobutírico, factor neurotrófico derivado del cerebro, entre otras.²⁸ La liberación de éstas por el músculo depende del tipo, intensidad y duración del ejercicio realizado, sin embargo poco se sabe acerca de los factores que restringen o inhiben la producción de citocinas en músculo y se piensa que las proteínas de unión al ARNm, los microARN o receptores solubles de dichas citocinas, pueden estar involucrados.²⁹

Desde hace más de tres décadas se describió que la captura de glucosa en los tejidos ocurre de dos maneras: la mediada por insulina y la no mediada por insulina. La primera toma lugar en los tejidos dependientes de insulina como el músculo, hígado y tejido adiposo, mientras que la segunda se lleva a cabo tanto en éstos, como en el sistema nervioso central (SNC), nervios periféricos, células endoteliales, glóbulos rojos y blancos. En reposo, aproximadamente el 70% de la captura de glucosa ocurre en tejidos no dependientes de insulina, mientras que la actividad física disminuye la secreción de insulina, aumenta las catecolaminas y la captura de glucosa en músculo.³⁰ Durante el estado de resistencia a la insulina, los niveles elevados de glucosa en sangre fuerzan un estado hiperinsulinémico que revierte la captura de glucosa hacía los órganos dependientes de insulina, en

reposo. Baron et al. demostraron que aproximadamente el 80% de la captura de glucosa no mediada por insulina se lleva a cabo en sistema nervioso central, en estado euglucémico y/o hipoinsulinémico, teniendo mayor afinidad por ésta, que el músculo esquelético.³¹ A nivel de sistema nervioso central todas las regiones del cerebro se ven afectadas por el ejercicio y la restricción intermitente de calorías. La actividad física promueve cambios en la expresión de genes que codifican proteínas involucradas en la plasticidad neuronal, señalización, bioenergética y reparación de proteínas u organelas dañadas. Está asociada a inducción de BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro) el cual es responsable del efecto ansiolítico y antidepresivo asociado al ejercicio. Existen mecanismos independientes de la insulina, como la vía de la leptina en núcleos hipotalámicos e incluso las cetonas, jugando un papel neuroprotector activando diferentes vías del metabolismo de precursores de glucosa. El hipotálamo detecta de forma temprana los cambios en la adiposidad e ingesta de nutrientes en el individuo, regulado por enzimas denominadas “sensores de nutrientes”. Entre estos, el blanco de rapamicina en los mamíferos o mTOR, por sus siglas en inglés, aunado a la vía de AMP cinasas, son los involucrados en el control de la ingesta de alimentos. Otras moléculas recién descritas: la familia de sirtuinas, expresadas a nivel de los núcleos ventromedial, paraventricular y arqueado, regulan procesos celulares en núcleo, citoplasma y mitocondria para mantener la homeostasis metabólica, activándose en ciclos de restricción calórica y ejercicio. Durante el ejercicio se requieren cambios estructurales y funcionales en el músculo esquelético como mitocondriogénesis, aumento del consumo de oxígeno y aumento del umbral de tolerancia de niveles de lactato, así como un cambio de sustrato de glucosa a oxidación de ácidos grasos. Se cree que las sirtuinas juegan un papel esencial en esta regulación. De esta familia de desacetilasas dependientes de NAD, especialmente se describen 2 de importancia para la regulación del metabolismo de nutrientes: SIRT3 a nivel de músculo esquelético, manteniendo la homeostasis mitocondrial y SIRT 1 con acción en varios niveles: aumentando la secreción de insulina por el páncreas, aumentando el metabolismo oxidativo de los ácidos grasos a nivel de hígado y tejido adiposo, induciendo

almacenaje y disminución de la cascada inflamatoria asociada. Incluso se ha observado un aumento en la biogénesis de mitocondrias a nivel cerebral, asociadas a la realización de ejercicio mediada por SIRT1 y PGC-1 α (coactivador 1 alfa del receptor gamma activador de la proliferación de peroxisomas). La expresión de estas moléculas se ve afectada en individuos con sobrepeso u obesidad como se observó en el estudio de Jukarainen et al. que evaluó gemelos monocigóticos con y sin sobrepeso y corroboraron la baja expresión de SIRT1 en tejido adiposo en éstos últimos.^{31, 32, 33, 34, 35, 36, 37.}

La célula β *per se* presenta regulación autócrina y parácrina. La primera es llevada a cabo principalmente por la insulina, por mecanismos de retroalimentación positivos y negativos con acción sobre su mismo receptor y sobre otras moléculas, particularmente modificando las concentraciones de calcio citoplasmático y en el microambiente celular. Las concentraciones de dicho ion se han observado que generan cambios mínimos en los potenciales de acción de la membrana de la célula β , que pueden estimular la secreción de los gránulos de insulina en pequeñas cantidades, siendo estas variaciones del potencial de acción con repeticiones cercanas a los 10 a 20 segundos. Por otro lado, la regulación parácrina está medida por glucagón, secretado en las células alfa de los islotes pancreáticos y diferentes neurotransmisores como acetilcolina, serotonina, dopamina y noradrenalina. Los efectos de la actividad física sobre estos mecanismos regulatorios aún se desconocen.^{38, 39, 40}

El índice de masa corporal está relacionado con el síndrome de resistencia a la insulina. Los individuos con IMC ≥ 25 kg/m² desarrollan DM por mecanismos de resistencia y posterior disfunción de la célula β y se ha descrito que concentraciones de glucosa ≥ 155 mg/dl medida a la hora, durante la CTOG, tienen un riesgo aumentado de desarrollar DM en 8 años de acuerdo a Abdul-Ghani et al.⁴¹ En base a lo observado por Hayashi et al. en individuos de raza japonesa, con patrones de secreción de insulina de picos tardíos durante la CTOG a partir de los 90 a 120 minutos, y con concentraciones menores a los 30 y 60 min, tienen un



riesgo aumentado de desarrollar disfunción de la célula β y posterior DM.⁴² Sin embargo ninguno de los individuos del presente estudio, con sobrepeso, mostró estos niveles de glucosa, por lo que podríamos considerarlos como normales, o un estadio previo al desarrollo de resistencia a la insulina, por lo observado en los niveles aumentados de insulina medidos en los pacientes obesos (gráfica 5). Se ha observado que el inicio de actividad física en los individuos con obesidad abdominal tienen impacto sobre la glucosa basal y a los 120 minutos.⁴³

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio y analizados en la discusión, el presente da pauta a la continuación en la línea de investigación. Las limitaciones del estudio fueron: primero, el tamaño de la muestra. Segundo, la dificultad para conseguir pacientes con estas características. Tercero, la disponibilidad de los sujetos para cumplir con los requisitos de realización de la curva de tolerancia oral a la glucosa. Cuarto, la disponibilidad del sitio y los recursos utilizados para la realización y determinación de muestras durante el estudio.

Existen varias propuestas para esto:

- 1) Se requiere aumentar el número de pacientes en los 3 grupos, para aumentar el poder estadístico del estudio y corroborar que estos hallazgos sean repetitivos.
- 2) Sería conveniente la realización de mediciones de péptido C, que como se sabe forma parte de la estructura de la insulina preformada, previa a su liberación y representa otro parámetro de medición de la función de la célula β del páncreas, así como glucagón, hormona contrarreguladora de la insulina.
- 3) Completar las mediciones antropométricas de los sujetos, incluyendo otros estudios de gabinete al alcance, como lo es la impedanciometría o tomografía axial computarizada, para una mejor estimación del tejido graso en los sujetos de estudio.
- 4) Seguimiento de los sujetos de los tres grupos, incrementando los niveles de actividad física en el grupo de sedentarios y revalorar los cambios físicos en éstos y su relación con una nueva prueba de tolerancia a la glucosa y evaluar el mantenimiento de lo observado en los grupos ya activos previamente.
- 5) Incentivo económico para los sujetos de estudio, que representó una limitante para la aceptación de la realización de éste.

CONCLUSIONES.

La curva de tolerancia oral a la glucosa continúa siendo un estudio útil y hasta el momento irremplazable en nuestro medio, para el abordaje del paciente con prediabetes y que, además permite una evaluación indirecta de la función de la célula β del páncreas. Se comprobó la reproducibilidad de esta prueba en sujetos jóvenes, con diferentes grados de actividad física.

Los sujetos entre 18 y 25 años de edad, obesos sin presencia de otra enfermedad, requieren mayores cantidades de insulina para el metabolismo de la carga de glucosa oral y mantener los niveles de ésta última dentro de parámetros normales, en comparación a los sujetos del mismo rango de edad, sanos, que realizan algún grado de actividad física. Los hallazgos en la curva de tolerancia oral a la glucosa en sujetos que realizan ejercicio físico sugieren un conjunto de mecanismos fisiológicos reguladores de la secreción de insulina y el metabolismo de la glucosa, los cuales aún no han sido descritos por completo. La presión arterial parece no estar influida por los mecanismos de secreción de insulina y el metabolismo de la glucosa en sangre.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Mathew Fox, What is sedentarism?. J Ac Nut & Diet. (2012)112;8:1124-1128.
2. Bernstein MS, Morabia A, Sloutskis D. Definition and prevalence of sedentarism in urban population. Am J Pub Health (1999);89:862-867.
3. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx>.
4. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática 2013. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx>.
5. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C. Global burden of disease study 2013, Lancet (2014);384:766-81.
6. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva. OMS 2011. Disponible en www.who.org.
7. David F McCulloch. Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults. UpToDate. Jul 19, 2013.
8. US Department of Health and Human Services. 2008 Physical activity guidelines for Americans.
9. Willis BL, Gao A, Leonard D, et al. Midlife fitness and the development of chronic conditions in later life. Arch Intern Med 2012; 172:1333.
10. Douglas M Peterson. The benefits and risks of exercise. UpToDate. Dec 2015.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2016. Diabetes care 2016; Enero 2016, Vol 39 (Supl. 1).
12. Bartoli E., Schianca C. The oral glucose tolerance test revisited. Eu J Int Med 22(2011) 8-12.
13. Sacks D., A1c vs glucose testing: a comparison. Diabetes care 2011;34:517-523.
14. Peter Bergsten. Pathophysiology of impaired pulsatile insulin release. Diabetes Metab Res Rev 200;16:179-191.

15. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 12va Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
16. Kahn BB. Lilly lecture 1995. Glucose transport: pivotal step in insulin action. Diabetes 1996; 45:1644.
17. Rushforth N, Bennett P, Steinberg A, Burch T, Miller M. Diabetes in the Pima indians. Diabetes 2011;20:756-65.
18. Ferrannini E, Mari A. β -cell function in type 2 diabetes. Metabolism Clin & Exp 2014;63:1217-27.
19. Satin L, Butler P, Ha J, Sherman A. Pulsatile insulin secretion, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. Molecular aspects of medicine 2015;42:61-77.
20. Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann M, Malloy J, Triplitt C. Current diabetes reviews 2014;10:2-42.
21. FoodTracker (disponible en <https://www.supertracker.usda.gov/foodtracker.aspx>).
22. Ecuación de Harris Benedict (disponible en <http://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/nutrition-and-healthy-eating/in-depth/calorie-calculator>).
23. World Health Organization. Waist circumference and waist hip ratio. Report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11. December 2008.
24. H. Galbo, C.J. Hedekov, K. Capito, J. Vinten, The effect of physical training on insulin secretion of rat pancreatic islets, Acta Physiol. Scand. 111 (1981) 75–79.
25. W. Zawalich, S. Maturo, P. Felig, Influence of physical training on insulin release and glucose utilization by islet cells and liver glucokinase activity in the rat, Am. J. Physiol. 243(1982):E464–E469.
26. Tsuchiya M, Manabe Y, Yamada K, Furuichi Y, Hosaka M, Fujii M. Chronic exercise enhances insulin secretion ability of pancreatic islets without change in insulin content in non-diabetic rats. Biochemical and biophysical research communications 430(2013):676-682.

27. Baumgard LH, Hausman GJ, Sanz-Fernández MV. Insulin: pancreatic secretion and adipocyte regulation. *Dom An Endoch* 54(2016)76-84.
28. Hawley J, Hargreaves M, Joyner M, Zierath J. Integrative biology of exercise. *Cell* 159(2014):738-749.
29. Peake J, Della Gatta P, Suzuki K, Nieman D. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *EIR* (2015);21:8-25.
30. Araújo-Vilar D, Osifo E, Kirk M, García-Estévez DA, Cabezas-Cerrato J, Hockaday TDR. Influence of moderate physical exercise on insulin-mediated and non-insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects. *Metabolism*. 46(1997):203-209.
31. Baron AD, Brechtel G, Wallace P, Edelman S. Rates and tissue sites of non-insulin and insulin-mediated glucose uptake in humans. *Am Physiological Soc*. 1988:E769-E774.
32. Makarova J, Maltseva D, Galatenko V, Abbasi A, Maxiimenko G, Grigoriev A et al. Exercise immunology meets miRNAs. *EIR* (2014);20:135-164.
33. Pucci B, Villanova L, Sansone L, Pellegrini L, Tafani M, Capri A. et al. Sirtuins: the molecular basis of beneficial effects of physical activity. *Intern Emerg Med* (2013);8:S23-S25.
34. Ruderman N, Carling D, Prentki M, Cacicedo J. AMPK, insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2013;123(7):2764-2772.
35. Pardo P, Boriek A. The physiological role of SIRT1 in skeletal muscle. *Aging* (2011); 3:430-437.
36. Steiner J, Murphy E, McClellan J, Carmichael M, Davis M. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. *J Appl Physiol* (2011); 111: 1066-71.
37. Jukarainen S, Heinonen S, Rämö J, Rinnankoski-Tuikka R, Rappou E, Tummers R et al. Obesity is associated with low NAD⁺/SIRT pathway expression in adipose tissue of BMI-discordant monozygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab* (2016), 101(1):275-283.



38. Gylfe E, Tengholm A. Neurotransmitter control of islet hormone pulsatility. *Diabetes, obesity and metabolismo* (2014);16 Suppl 1: 102-110.
39. Braun M, Ramracheya R, Rorsman P. Autocrine regulation of insulin secretion. *Diabetes, obesity and metabolism* (2012);14 Suppl 3:143-151.
40. Bertram R, Sherman A, Satin L. Metabolic and electrical oscillations: partners in controlling pulsatile insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2007);293:E890-E900.
41. Abdul-Ghani M, DeFronzo R, Lyssenko V, Tuomi T, Groop L. Fasting vs postload plasma glucose concentration and the risk of future type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2009);32:281-286.
42. Hayashi T, Boyko E, Sato K, Leonetti D, Kahn S, Fujimoto W. Patterns of insulin concentration during the OGTT predict risk of type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes care* (2013); 36:1229-1235.
43. Ross R, Hudson R, Stotz P, Lam M. Effects of exercise amount and intensity on abdominal obesity and glucose tolerance in obese adults. *Ann Intern Med* (2015);162:325-334.

ANEXOS.

Cuadro 6. Mediciones de tensión arterial sistólica.

TA sistólica mmHg	I (x) ±DE	II (x) ±DE	III (x) ±DE
Basal	118±15	107±12	118±10
1 min	114±18	110±13	121±11
2 min	119±12	110±14	118±14
3 min	117±15	107±14	124±14
4 min	115±15	106±12	118±15
5 min	112±12	104±13	120±15
10 min	115±11	105±9	123±17
20 min	118±10	107±12	127±18
30 min	111±7	102±9	125±12
40 min	115±10	105±7	124±9
50 min	115±11	105±4	120±10
60 min	107±10	102±9	121±12
70 min	111±12	99±7	121±11
80 min	111±14	102±7	121±9
90 min	111±9	103±10	123±9
100 min	112±12	101±9	122±10
110 min	112±8	96±5	118±11
120 min	115±13	101±7	120±9

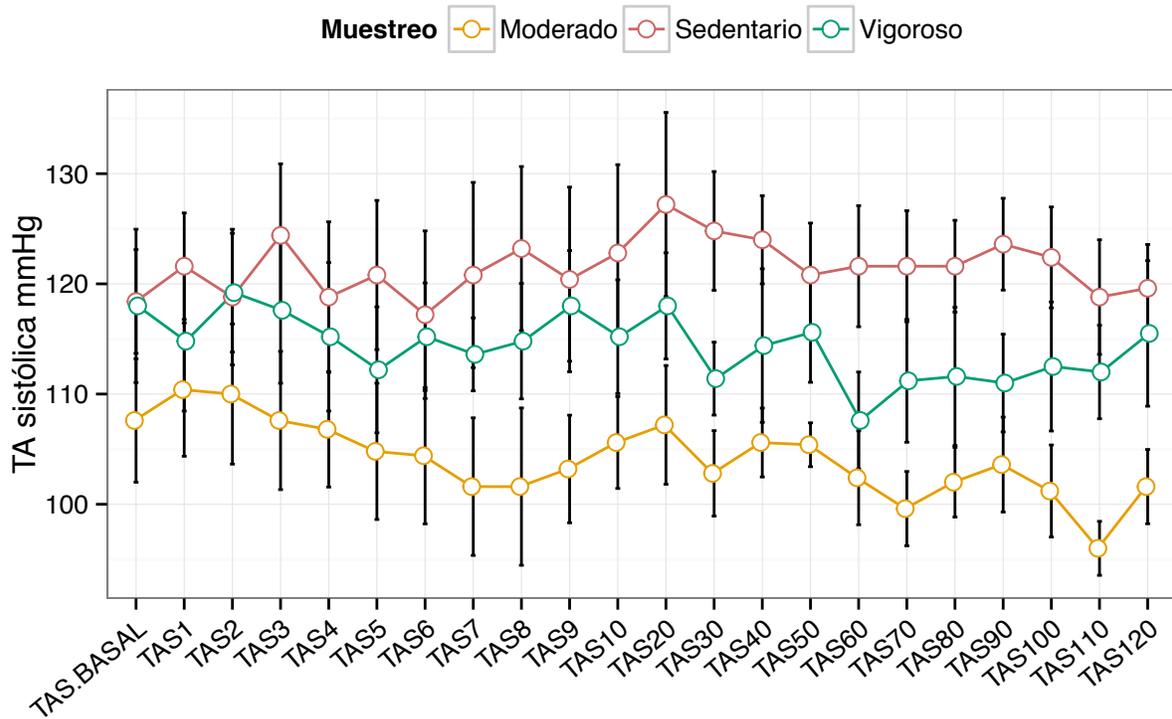
TA: tensión arterial. mmHg: milímetros de mercurio. DE: desviación estándar.

Cuadro 7. Mediciones de tensión arterial diastólica.

TA diastólica mmHg	I (x) ±DE	II (x) ±DE	III (x) ±DE
Basal	82±8	78±10	76±6
1 min	82±7	90±12	76±7
2 min	82±7	84±8	80±8
3 min	79±3	81±7	77±9
4 min	76±6	81±7	82±14
5 min	76±5	82±7	78±13
10 min	78±7	78±19	80±12
20 min	77±5	82±13	76±11
30 min	76±5	80±20	80±10
40 min	76±5	80±16	76±5
50 min	76±5	86±10	80±12
60 min	76±6	81±15	73±11
70 min	76±5	81±11	84±9
80 min	76±8	79±11	77±10
90 min	76±6	79±13	80±10
100 min	76±9	78±9	83±8
110 min	81±7	80±9	76±12
120 min	81±5	83±17	76±8

TA: tensión arterial. mmHg: milímetros de mercurio. DE: desviación estándar.

Gráfica 7. Mediciones de TA sistólica en el tiempo.



Gráfica 8. Mediciones de TA diastólica en el tiempo.

