



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ESPECIALIZADA EN MICROBIOLOGÍA
UNIDAD ACADÉMICA DE MEDICINA
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS



**IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES EN LAS LIPOPROTEÍNAS
HDL Y LDL EN PERSONAS CON RESISTENCIA A LA INSULINA**

T E S I S

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

PRESENTA

QBP. BRENDA TEPEC CASARRUBIAS

DIRECTORA DE TESIS: DRA. ISELA PARRA ROJAS

CODIRECTORA: DRA. INÉS MATIA GARCÍA

Chilpancingo de los Bravo, Gro., Enero 2021

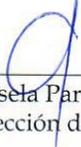


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ESPECIALIZADA EN MICROBIOLOGÍA
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

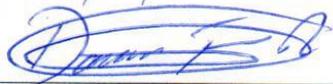
ACTA DE APROBACIÓN DE TESIS

En la ciudad de Chilpancingo, Guerrero, siendo los 11 días del mes de diciembre de dos mil veinte, se reunieron los miembros del Comité Tutorial designado por la Academia de Posgrado de la Maestría en Ciencias Biomédicas, para examinar la tesis titulada "**Identificación de alteraciones en las lipoproteínas HDL y LDL en personas con resistencia a la insulina**", presentada por la alumna **Brenda Tepec Casarrubias**, para obtener el Grado de Maestría en Ciencias Biomédicas. Después del análisis correspondiente, los miembros del comité manifiestan su aprobación de la tesis, autorizan la impresión final de la misma y aceptan que, cuando se satisfagan los requisitos señalados en el Reglamento General de Estudios de Posgrado e Investigación Vigente, se proceda a la presentación del examen de grado.

El Comité Tutorial

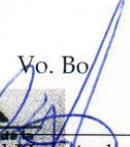

Dra. Isela Parra Rojas
Dirección de tesis

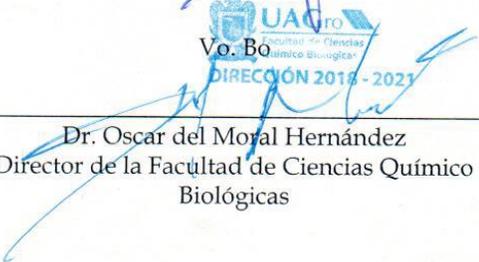

Dra. Natividad Castro Alarcón


Dr. Donaciano Flores Robles


Dr. Julio César Lara Riegos


Dr. Lorenzo Salgado Goytia


Vo. Bo
Daniel Hernández Sotelo
Coordinador de la Maestría en Ciencias Biomédicas


Vo. Bo
Dr. Oscar del Moral Hernández
Director de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Investigación en Obesidad y Diabetes de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Guerrero en Chilpancingo de los Bravo, Guerrero, México.

Bajo la dirección de la
Dra. Isela Parra Rojas

La codirección de la
Dra. Inés Matia García

Asesor externo
Dr. Julio César Lara Riegos

La asesoría de
Dra. Natividad Castro Alarcón
Dr. Lorenzo Salgado Goytia
Dr. Donaciano Flores Robles

Durante el período en que cursó la Maestría en Ciencias Biomédicas, la QBP. Brenda Tepec Casarrubias recibió beca CONACYT con número de registro CVU 923158.

AGRADECIMIENTOS

A la **Dra. Isela Parra Rojas**, por la confianza y por darme la oportunidad de ser parte de este proyecto, espero haber cumplido de buena manera la responsabilidad que estaba a mi cargo. Sin duda, es un gran ejemplo a seguir, la admiro, la respeto y le agradezco por todas sus enseñanzas. Fue un placer trabajar con usted.

A la **Dra. Inés Matia García**, por el apoyo brindado, por su paciencia y por estar ahí siempre que la necesitaba. Su ayuda fue crucial para concluir este proyecto. Gracias, mil gracias por todo.

Al **Dr. Julio César Lara Riegos**, por el tiempo invertido en la revisión de este trabajo, sin duda, sus atinadas observaciones y sugerencias fueron indispensables para culminar de la mejor manera este proyecto.

Al **Dr. Lorenzo Salgado Goytia**, por todo el apoyo que siempre me ha brindado. No hay palabras que plasmen lo agradecida que estoy con usted, sabe que lo estimo mucho y que ha sido una pieza importante en mi formación.

A la **Dra. Natividad Castro Alarcón**, por su disposición y tiempo para la revisión de este trabajo. Su participación fue muy importante durante todo el proceso.

Al **Dr. Donaciano Flores Robles**, por el tiempo dedicado, por sus observaciones y aportaciones para el enriquecimiento de este trabajo.

A la **M. en C. Aralia B. Salgado Bernabé**, por todo el apoyo y las facilidades proporcionadas durante mi estancia en el laboratorio.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: Faustino Tepec y Sofía Casarrubias, y a mis hermanos Mayra, Tania y Salvador, mil gracias por su apoyo incondicional, por sus consejos y enseñanzas, por ser mi motivación para seguir adelante y por permitirme la dicha de cumplir esta meta tan importante en mi vida. Sé que no ha sido fácil, pero hoy puedo decir que todos sus sacrificios han valido la pena. Los amo.

A mi abuelita la Sra. Roberta Rayón Jimón, gracias por sus sabios consejos, por ser mi motivación y por quererme tanto.

A la Familia Ventura Molina: Doña Adela, Don Elías, Cristian, Elías, Jhoana y Roberto Jhoshua. Muchas gracias por el apoyo que me han brindado durante todo este tiempo, gracias por cuidar de mí y por adoptarme como parte de su bonita familia. Creo que jamás terminaré de pagarles todo lo que han hecho por mí. Les agradezco de todo corazón.

A mis amigos y compañeros de la maestría, quiero agradecerles por su amistad y por todos los buenos momentos vividos, gracias por compartir sus conocimientos conmigo y por hacer más ameno el proceso, les deseo mucho éxito en todos sus planes.

ÍNDICE	Pág.
I. RESUMEN	1
ABSTRACT	2
II. INTRODUCCIÓN	3
III. MATERIAL Y MÉTODOS	6
IV. RESULTADOS.....	8
V. DISCUSIÓN.....	13
VI. CONCLUSIONES	18
VII. REFERENCIAS	19

I. RESUMEN

Antecedentes: La resistencia a la insulina (RI) es un estado fisiopatológico en el cual hay una capacidad reducida de los tejidos sensibles a insulina para responder a la acción de esta hormona. La RI desempeña un papel importante en la alteración del metabolismo lipídico y las subclases de lipoproteínas HDL y LDL, que tiene como consecuencia un fenotipo proaterogénico. **Objetivo:** Evaluar la relación entre marcadores clínicos y metabólicos con los niveles séricos de las Ox-HDL, Ox-LDL y sdLDL en personas con y sin RI. **Metodología:** Se incluyeron 160 participantes de ambos sexos, originarios del estado de Guerrero, con edades entre 18 a 30 años, divididos en dos grupos: 80 jóvenes sin RI y 80 con RI. El perfil lipídico, la glucosa y el ácido úrico, se cuantificaron por métodos enzimáticos colorimétricos. Se realizó un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para cuantificar la concentración de insulina, Ox-HDL, Ox-LDL y sdLDL. **Resultados:** El grupo con RI presentó mayor adiposidad corporal, IMC, índice cintura-cadera, PAS, PAD, aumento sérico de glucosa, insulina, colesterol, TG y c-LDL, en comparación con aquellos sin RI ($p<0.05$). El 63% de los hombres con RI presentó obesidad y mayor concentración de colesterol, TG, c-LDL y ácido úrico comparados con mujeres con RI ($p<0.001$). La concentración de Ox-LDL fue mayor en mujeres con RI comparadas con hombres insulinoresistentes ($p<0.001$). La concentración de sdLDL aumentó en hombres con RI en comparación con las mujeres ($p=0.001$). Las mujeres con RI tienen 18 veces más riesgo de presentar concentraciones de Ox-LDL en el tercer tercil ($p<0.001$). Los hombres con RI tienen 6 veces más riesgo de presentar niveles de sdLDL en el tercer tercil comparados con mujeres que tienen RI ($p=0.005$). Las mujeres con niveles de ácido úrico en el segundo tercil tienen mayor concentración sérica de Ox-LDL. En los hombres, la concentración de sdLDL fue mayor cuando tienen los niveles de ácido úrico en el primer tercil ($p=0.02$). **Conclusión:** El género se asocia con el aumento en las concentraciones séricas de Ox-LDL y sdLDL en presencia de RI.

Palabras clave: resistencia a la insulina, lipoproteínas, oxidación, ácido úrico, dislipidemia.

ABSTRACT

Background: Insulin resistance (IR) is a pathophysiological state in which there is a reduced capacity of insulin-sensitive tissues to respond to the action of this hormone. IR plays an important role in the alteration of lipid metabolism and the HDL and LDL lipoprotein subclasses, resulting in a proatherogenic phenotype. **Objective:** To evaluate the relationship between clinical and metabolic markers with the serum levels of Ox-HDL, Ox-LDL and sdLDL in people with and without IR. **Methodology:** 160 participants of both sexes, from the state of Guerrero, with ages between 18 and 30 years, were included, divided into two groups: 80 young people without IR and 80 with IR. The lipid profile, glucose and uric acid were quantified by colorimetric enzymatic methods. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed to quantify the concentration of insulin, Ox-HDL, Ox-LDL, and sdLDL. **Results:** The group with IR presented higher body adiposity, BMI, waist-hip ratio, SBP, DBP, increase in serum glucose, insulin, cholesterol, TG and LDL-C, compared to those without IR ($p < 0.05$). 63% of the men with IR presented obesity and a higher concentration of cholesterol, TG, LDL-c and uric acid compared to women with IR ($p < 0.001$). The Ox-LDL concentration was higher in women with IR compared with insulin-resistant men ($p < 0.001$). The sdLDL concentration increased in men with IR compared to women ($p = 0.001$). Women with IR have an 18 times greater risk of presenting Ox-LDL concentrations in the third tertile ($p < 0.001$). Men with IR have a 6 times greater risk of presenting levels of sdLDL in the third tertile compared to women with IR ($p = 0.005$). Women with uric acid levels in the second tertile have higher serum Ox-LDL levels. In men, the sdLDL concentration was higher when uric acid levels were in the first tertile ($p = 0.02$). **Conclusion:** Gender is associated with the increase in serum concentrations of Ox-LDL and sdLDL in the presence of IR.

Key words: insulin resistance, lipoproteins, oxidation, uric acid, dyslipidemia.

II. INTRODUCCIÓN

La insulina es una hormona peptídica, producida y secretada por las células β en los islotes de Langerhans del páncreas. Algunas de las principales acciones de la insulina son regular el metabolismo energético, la proliferación y la supervivencia celular, regula la homeostasis de los lípidos y favorece la síntesis de triglicéridos en el hígado y en el tejido adiposo, incrementando la circulación de las lipoproteínas e inhibiendo la lipólisis en el tejido adiposo (Yaribeygi *et al.*, 2018; Ye, 2013).

La resistencia a la insulina (RI) se define como una condición experimental o clínica en la que la insulina ejerce un efecto biológico menor al esperado (Ormazabal *et al.*, 2018). En la RI, las células blanco no responden a los niveles basales de insulina circulante, por lo que se requieren concentraciones más altas para una respuesta normal (Jung y Choi, 2014). La RI es una característica integral del síndrome metabólico, el cual agrupa un conjunto de alteraciones metabólicas como hiperglucemia, presión arterial alta, dislipidemia, así como a la obesidad abdominal (Hwang *et al.*, 2019).

La RI se asocia con alteraciones en el metabolismo lipídico, conduciendo al desarrollo de dislipidemia, un trastorno metabólico que resulta de anomalías en la síntesis, procesamiento y catabolismo de las lipoproteínas (Ormazabal *et al.*, 2018). Las lipoproteínas son complejos macromoleculares compuestos de lípidos y proteínas específicas denominadas apolipoproteínas. La función que desempeñan es el transporte de lípidos en todo el entorno acuoso del sistema circulatorio. Estructuralmente, las lipoproteínas se componen de un núcleo hidrofóbico, en el que se encuentran lípidos no polares, principalmente, ésteres de colesterol y triglicéridos (TG), rodeados por una membrana hidrofílica formada por fosfolípidos, colesterol no esterificado y apolipoproteínas (Feingold y Grunfeld, 2018; Errico *et al.*, 2013).

Las lipoproteínas se clasifican en función de su tamaño, composición lipídica y contenido de apolipoproteínas. Las lipoproteínas menos densas son las más grandes y con mayor contenido en lípidos. De mayor a menor tamaño, se encuentran los quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad

intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteína a (LP-(a)) (Feingold y Grunfeld, 2018). Cabe resaltar, que las lipoproteínas LDL y HDL abarcan una mezcla heterogénea que contiene varias subclases que se separan en función de una variedad de propiedades fisicoquímicas que incluyen densidad, tamaño, carga, composición lipídica y proteica (Ivanova *et al.*, 2017; Cartolano *et al.*, 2017).

Las lipoproteínas HDL y LDL son de particular interés debido a la función que realizan. Las HDL desempeñan un papel importante en el transporte reverso del colesterol, también se le atribuyen propiedades antioxidantes, anti-inflamatorias, anti-trombóticas y anti-apoptóticas, mecanismos por los cuales se considera a la HDL como anti-aterogénica. Por su parte, las LDL se encargan de transportar el colesterol que se encuentra en circulación a tejidos periféricos e hígado (Feingold y Grunfeld, 2018; Errico *et al.*, 2013). En el caso de las LDL se han descrito dos fenotipos, el patrón A caracterizado por una mayor proporción de LDL grandes y flotantes y el patrón B con predominio de lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas (sdLDL) (Ivanova *et al.*, 2017), que se forman a partir de productos catabólicos de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL), principalmente restos de VLDL, IDL y LDL (Cohn *et al.*, 2001).

Diversos factores como la hiperglucemia, la HTA, dislipidemia, obesidad abdominal y la RI, se relacionan con el estrés oxidativo y la inflamación de bajo grado (Ormazabal *et al.*, 2018; Passos *et al.*, 2019; Lasram *et al.*, 2014; Hurtado-Roca *et al.*, 2017). El aumento del estrés oxidativo es la consecuencia de un desequilibrio entre los agentes biológicos oxidantes y antioxidantes, y puede provocar daños a biomoléculas como las proteínas, ácidos nucleicos y lípidos. La alta producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, favorecen las modificaciones oxidativas de las lipoproteínas, que pueden ser utilizadas como biomarcadores de estrés oxidativo como ocurre con la Ox-LDL (Passos *et al.*, 2019; Hurtado-roca *et al.*, 2017; Leiva *et al.*, 2015) y la Ox-HDL (Peterson *et al.*, 2019). El estrés oxidativo y la producción aumentada de especies reactivas de oxígeno se relacionan con alteraciones metabólicas, principalmente con RI (Passos *et al.*, 2019).

Para disminuir o contrarrestar los daños oxidativos de las especies reactivas sobre las biomoléculas, existe un sistema de defensa antioxidante representado por compuestos enzimáticos y no enzimáticos. Entre las enzimas antioxidantes se encuentran la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa; mientras que, el ácido úrico, forma parte del sistema antioxidante no enzimático y tiene un papel fisiológico importante en la protección contra el estrés oxidativo, ya que reacciona y neutraliza varios oxidantes, como los radicales de oxígeno, superóxido, peróxido e hidroxilo, y protege el endotelio vascular del estrés oxidativo externo. También, previene la nitración de proteínas inducida por peroxinitrito, la peroxidación de lípidos y proteínas y la oxidación de LDL mediada por cobre (Brites *et al.*, 2017; Ndrepepa, 2018).

Las modificaciones oxidativas de las lipoproteínas, inician con la oxidación de lípidos y ácidos grasos poliinsaturados, produciendo lipoproteínas mínimamente modificadas. Posteriormente, las lipoproteínas sufren mayor oxidación lipídica generando malondialdehído (MDA) y 4-hidroxi-nonenal (HNE) con la capacidad de unirse covalentemente a los grupos ϵ -amino de los residuos de lisina de la Apo B-100 en LDL y en la lisina de la Apo A1 en HDL, formando aductos MDA-Lys y HNE-Lys, que dan lugar a HDL oxidada (Ox-HDL) y LDL oxidada (Ox-LDL) (Brites *et al.*, 2017).

La HDL previene la aterosclerosis retardando la oxidación de las LDL o eliminando los productos de oxidación lipídica, sin embargo cuando HDL es oxidada, se vuelve disfuncional, pierde su efecto protector y se inhibe el transporte reverso del colesterol (Huang *et al.*, 2014). Se ha reportado que la alta concentración de Ox-HDL, se asocia con una mayor mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares (Honda *et al.*, 2012). Además, se ha propuesto que la oxidación de Apo A1, reduce el efecto ateroprotector de HDL y que puede contribuir al desarrollo de la aterosclerosis y enfermedad coronaria en personas con diabetes y otros trastornos metabólicos (Sartore *et al.*, 2015; Huang *et al.*, 2014).

Ox-LDL es un marcador de estrés oxidativo, considerado un factor de riesgo cardiovascular emergente (Ali *et al.*, 2017). La modificación oxidativa de LDL en la pared arterial es fundamental para la patogenia de la aterosclerosis. Ox-LDL se relaciona con el grosor de la íntima media carotídea, deterioro de la función endotelial

y con placas inestables en las arterias coronarias y carótidas (Ramos-Arellano *et al.*, 2014). Además, Ox-LDL se asocia significativamente con RI, enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico (Hurtado-Roca *et al.*, 2017).

Una característica común de la dislipidemia es la elevación de sdLDL (Hurtado-Roca *et al.*, 2017). Se ha descrito que las sdLDL tienen elevada aterogenicidad debido a que son menos afines al receptor LDL y permanecen en circulación por periodos prolongados, atraviesan fácilmente la pared arterial y son más susceptibles a la oxidación (Ormazabal *et al.*, 2018), debido a su composición lipídica y al menor contenido de vitaminas antioxidantes (Ivanova *et al.*, 2017).

La RI es el trastorno metabólico más común y es el principal desencadenante del desarrollo de la dislipidemia que se caracteriza por el aumento en los niveles séricos de triglicéridos (TG), bajos niveles de colesterol HDL, mayor concentración de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL), y por consiguiente, mayor concentración de sdLDL en circulación (Vekic *et al.*, 2019; Kopin y Lowenstein, 2017).

Estudios previos evalúan las concentraciones séricas de Ox-HDL, Ox-LDL o sdLDL por separado. Hasta la fecha, no hay ningún reporte publicado donde se evalúe estos tres parámetros juntos, en personas con RI y su relación con el género. Por ello, el objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre parámetros clínicos y metabólicos con los niveles séricos de Ox-HDL, Ox-LDL y sdLDL en personas con y sin RI.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

El estudio es de tipo observacional de casos y controles, se realizó en el Laboratorio de Investigación en Obesidad y Diabetes de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas. Se incluyó un total de 160 adultos jóvenes, con un rango de edad de 18 a 30 años, y residentes, del estado de Guerrero. Los jóvenes que aceptaron participar en el estudio firmaron un consentimiento informado de acuerdo a los principios

expresados en la declaración de Helsinki, y el trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Guerrero.

Análisis antropométrico

Se determinó la composición corporal de cada participante, con ropa ligera y sin zapatos, utilizando un monitor de composición corporal MC-780U (TANITA, Arlington, IL, USA). La altura se midió con un estadiómetro 213 (SECA, Hamburgo, Alemania). La circunferencia de cintura y cadera se midió con una cinta antropométrica 201 (SECA, Hamburgo, Alemania). La presión arterial se midió utilizando el baumanómetro digital HEM-7114 (OMRON DALIAN Co, Dalian, China).

Análisis bioquímico

De cada individuo se obtuvo muestra sanguínea por punción venosa, con un ayuno mínimo de 8 horas. Para la separación de suero, las muestras sanguíneas fueron centrifugadas durante 10 min a 4,500 rpm. Las concentraciones séricas de glucosa, ácido úrico, colesterol total, c-HDL, c-LDL y TG, se cuantificaron por métodos enzimáticos colorimétricos disponibles comercialmente (SPINREACT, St. Esteve de Bas, Girona, España), utilizando un analizador automatizado BS200 (Mindray, Madrid, España).

Las concentraciones séricas de Ox-HDL, Ox-LDL y sdLDL, se midieron a través de un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de tipo sándwich (MyBioSource, Inc., San Diego, CA. USA), siguiendo las instrucciones del fabricante. Inicialmente se pipetearon 100 μ L de suero en cada pocillo de una microplaca cubierta con un anticuerpo específico y se incubaron durante 2 h a 37°C, se retiró el sobrenadante y se agregaron 100 μ L del anticuerpo conjugado con biotina a cada pocillo, se incubó durante 1 h a 37°C, después del lavado, se agregaron 100 μ L de peroxidasa de rábano picante conjugada con avidina, seguido de 1 h de incubación a 37°C, se realizaron 5 lavados y se agregaron 90 μ L del sustrato a cada pocillo, la placa se incubó por 20 min a 37°C, cubriéndose de la luz. Posteriormente, se agregaron 50 μ L de la solución de bloqueo a cada pocillo y se realizó la lectura a 450 nm dentro de los primeros 5 min. La

concentración sérica de insulina se midió con un kit de ELISA (Insulin Human, Life Technologies, CA, USA), siguiendo las instrucciones del fabricante.

La evaluación del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR), permite definir a la RI, mediante la siguiente fórmula: (glucosa en ayunas mg/dL) x (insulina en ayunas μ U/mL) /405 (Matthews *et al.*, 1985). Se definió como RI un valor igual o superior al percentil 75, que fue ≥ 3.2 . El índice HOMA se utilizó para categorizar a la población de estudio en dos grupos, con RI (HOMA ≥ 3.2) y sin RI (HOMA < 3.2).

Análisis estadístico

Se evaluó la distribución normal de las variables utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables cuantitativas con distribución normal, se presentan en medias y desviación estándar y se utilizó la prueba t de Student, para analizar las diferencias de medias entre los grupos. Las variables cuantitativas sin distribución normal se presentan en medianas y percentiles (p25-p75). Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para comparar medianas entre los grupos. Las variables cualitativas se muestran en frecuencias y la prueba de X^2 se utilizó para hacer la comparación entre los grupos. El análisis de asociación entre los niveles séricos de Ox-HDL, Ox-LDL y sdLDL categorizados en terciles con el género, RI y los terciles de ácido úrico se realizó con regresión multinomial. Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico STATA v.13 y el software Graphpad Prism 8. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

IV. RESULTADOS

Las características bioquímicas y antropométricas de los participantes se resumen en la tabla 1. Del total de los participantes, 80 presentaron RI y 80 no, la mediana de edad fue de 20 años. Al analizar los resultados entre ambos grupos de estudio, se observa que el peso, IMC, porcentaje de grasa, masa grasa, circunferencia de cintura y cadera, índice cintura-cadera (ICC), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), índice HOMA, así como las concentraciones séricas de glucosa, insulina, colesterol, TG y c-LDL son mayores en el grupo con RI en comparación con el grupo

sin RI ($p < 0.05$). Por el contrario, se observa una mayor concentración de c-HDL y sdLDL en el grupo sin RI.

Tabla 1. Características bioquímicas y antropométricas de los grupos de estudio.

Variables	Total (n= 160)	Sin RI (n= 80)	Con RI (n= 80)	Valor p
Género n(%) ^a				0.053
Femenino	96(60)	54(68)	42(53)	
Masculino	64(40)	26(32)	38(47)	
Edad (años) ^b	20(19-22)	20(18.5-21)	21(19-23)	0.01
Talla (cm) ^b	160.9(155.8-167)	159.1(153.8-166.5)	163.2(157.9-168)	0.01
Peso (kg) ^b	60.2(52.5-78)	54.5(49-59.9)	76.9(63.1-90)	<0.001
IMC (kg/m ²) ^b	23.9(20.8-30)	21.3(19.6-23.7)	29.7(25-33.2)	<0.001
% de grasa ^c	27.6 ± 7.9	23.6 ± 6.8	31.6 ± 6.8	<0.001
Masa grasa ^b	16.5(11.9-26.1)	12.7(9.8-16.1)	25.5(17.7-30.8)	<0.001
Cintura (cm) ^b	82(74-95.8)	75.5(72-80)	95.4(85-106.5)	<0.001
Cadera (cm) ^b	99(91-110)	92.8(90-98)	109.4(100-114)	<0.001
ICC ^b	0.85(0.79-0.91)	0.81(0.77-0.85)	0.90(0.84-0.93)	<0.001
PAS (mmHg) ^b	110(102-118)	107(100-113)	113.5(105-121.5)	<0.01
PAD (mmHg) ^c	68.2 ± 9.9	66.5 ± 9.2	70 ± 10.3	0.03
Glucosa (mg/dL) ^c	83.5 ± 10.1	78.1 ± 8.3	89 ± 8.7	<0.001
Insulina (μU/mL) ^b	16(9.4-25.3)	9.4(5.8-11.9)	25.3(19.4-31.9)	<0.001
Índice HOMA ^b	3.2(1.8-5.5)	1.8(1.1-2.3)	5.5(4.2-7)	<0.001
Colesterol (mg/dL) ^b	155(131.5-180.5)	139(129-166)	170.5(142-193)	<0.001
TG (mg/dL) ^b	94(68-148.5)	70(56.5-89)	141.5(99.5-189)	<0.001
Ácido úrico (mg/dL) ^b	5.5(4-6.95)	5.3(4-6.9)	5.6(4.1-7.1)	0.28
c-HDL (mg/dL) ^b	39(36-48)	43.5(37.5-53)	38(33-42.5)	<0.001
Ox-HDL (ng/mL) ^b	484.6(380.7-628.4)	499.4(379.5-663.8)	468.5(385.3-564.2)	0.34
c-LDL (mg/dL) ^b	98(79-120)	90(71-100.5)	113(88.5-143)	<0.001
Ox-LDL (ng/mL) ^b	0.5(0.27-4.65)	0.43(0.25-4.92)	1.3(0.32-4.64)	0.40
sdLDL (nmol/mL) ^b	36.5(30.6-39.9)	38.1(33.2-40.2)	31.5(29.6-38.9)	<0.01

^aDatos proporcionados en n y porcentajes (%): Prueba de X². ^bDatos proporcionados en medianas (p25-p75): Prueba de Mann-Whitney. ^cDatos proporcionados en media ± DE: prueba t-Student.

RI: resistencia a la insulina, IMC: índice de masa corporal, ICC: índice cintura-cadera, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, TG: triglicéridos, c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, Ox-HDL: HDL oxidada, c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, Ox-LDL: LDL oxidada, sdLDL: lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas.

En la tabla 2, se muestran los grupos de estudio estratificados de acuerdo al género. Se realizó una comparación de las características clínicas y metabólicas entre estos subgrupos, se observó que, en el grupo sin RI los hombres presentaron mayor talla, peso y PAS, mientras que, el porcentaje de grasa, la masa grasa y el c-HDL fue mayor en las mujeres de este grupo. En el grupo con RI, se observó que los hombres tienen

mayor peso, talla e IMC, circunferencia de cintura y cadera, ICC y PAS, además de que el 63% de ellos presentan obesidad. En cuanto a los parámetros bioquímicos, los hombres con RI presentaron concentraciones séricas mayores de colesterol total, TG, ácido úrico y c-LDL ($p < 0.05$).

Tabla 2. Características bioquímicas y antropométricas de acuerdo con el género por grupos de estudio.

Variables	Sin RI		Valor p	Con RI		Valor p
	Mujeres (n= 54)	Hombres (n= 26)		Mujeres (n= 42)	Hombres (n= 38)	
Edad (años) ^b	20(18-21)	19(19-21)	0.84	20(19-22)	21.5(20-23)	0.05
Talla (cm) ^b	156(152-159.2)	168.3(164.5-173)	<0.001	158.2(154-162)	168.5(164-176)	<0.001
Peso (kg) ^b	51.4(46.9-57.2)	59.6(56.1-66.5)	<0.001	70.5(52.8-77)	89.7(77.5-99.1)	<0.001
IMC (kg/m ²) ^b	21.3(19.5-22.9)	21.3(19.9-23.9)	0.35	27.8(22.4-31.5)	30.6(28-33.8)	0.005
Categorías de IMC n(%)			0.08			0.003
Peso normal ^a	52(96)	24(92)		17(40)	3(8)	
Sobrepeso ^a	0(0)	2(8)		10(24)	11(29)	
Obesidad ^a	2(4)	0(0)		15(36)	24(63)	
% de grasa ^c	26.3 ± 5.6	17.9 ± 5.5	<0.001	33.7 ± 29.2	29.2 ± 6.2	0.002
Masa grasa ^b	13.7(10.6-16.8)	11(8.8-13.7)	0.02	24.9(15.7-30.5)	26.4(20.5-31)	0.23
Cintura (cm) ^b	74.5(70-80)	77(74-82)	0.07	86.8(79-96)	102.5(95-109)	<0.001
Cadera (cm) ^b	92(89-97)	93.5(91-101)	0.26	106.5(95-112)	111.1(104-115)	0.03
ICC ^b	0.8(0.76-0.85)	0.82(0.79-0.86)	0.07	0.85(0.80-0.90)	0.92(0.88-0.97)	<0.001
PAS (mmHg) ^b	104(99-111)	110(104-118)	0.01	108(102-118)	117(111-127)	0.001
PAD (mmHg) ^c	66.9 ± 9.1	65.6 ± 9.5	0.54	68.4 ± 9.6	71.6 ± 11.0	0.17
Glucosa (mg/dL) ^c	77.6 ± 8.0	79 ± 8.9	0.48	88 ± 9.5	90.1 ± 7.7	0.27
Insulina (μU/mL) ^b	9.8(5.6-12)	8.4(6.95-11)	0.55	25.3(20.2-28.7)	25.9(17.9-33.1)	0.93
Índice HOMA ^b	1.92(1.1-2.39)	1.66(1.28-2.05)	0.53	5.54(-4.27-6.33)	5.5(4.2-7.68)	0.74
Colesterol (mg/dL) ^b	139(129-166)	140.5(129-170)	0.79	157.5(132-179)	183.5(156-232)	0.001
TG (mg/dL) ^b	70(58-89)	72(54-92)	0.81	113(88-155)	171.5(129-214)	0.0001
Ácido úrico (mg/dL) ^b	5.1(4-6.6)	5.5(4-8.1)	0.26	4.4(3.6-5.6)	6.8(5.8-8.3)	<0.001
c-HDL (mg/dL) ^b	46(38-57)	40(36-47)	0.03	38.5(34-46)	37(33-40)	0.14
c-LDL (mg/dL) ^b	90.5(70-100)	85.5(74-103)	0.63	104(79-139)	121.5(106-147)	0.01

^aDatos proporcionados en n y porcentajes (%): Prueba de X². ^bDatos proporcionados en medianas (p25-p75): Prueba de Mann-Whitney. ^cDatos proporcionados en media ± DE: prueba t-Student.

RI: resistencia a la insulina, IMC: índice de masa corporal, ICC: índice cintura-cadera, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, TG: triglicéridos, c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, Ox-HDL: HDL oxidada, Ox-LDL: LDL oxidada, sdLDL: lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas.

En la figura 1, se muestran los gráficos de las concentraciones séricas de Ox-HDL, Ox-LDL y sdLDL por género en cada grupo de estudio. Las concentraciones séricas de Ox-HDL fueron similares tanto en hombres como en mujeres del grupo con y sin RI

(figura 1A). En la figura 1B, se observa que las mujeres con RI tienen mayor concentración de Ox-LDL en comparación con los hombres del mismo grupo ($p < 0.001$). Para el caso de la sdLDL, en el grupo con RI, los hombres presentaron mayor concentración en comparación con las mujeres ($p = 0.001$) (figura 1C).

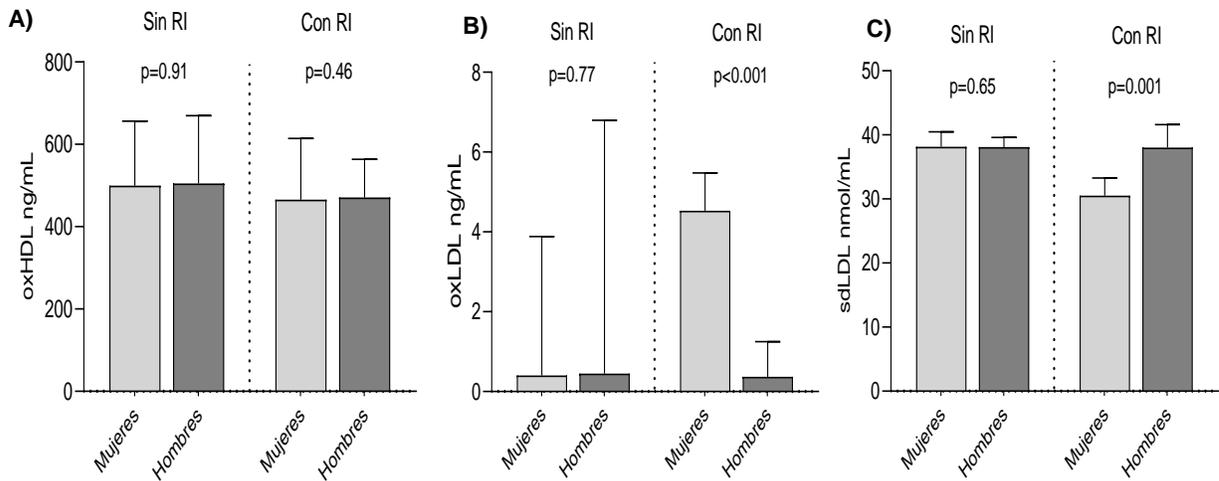


Figura 1. Se muestran las concentraciones séricas de Ox-HDL (gráfica A), Ox-LDL (gráfica B) y sdLDL (gráfica C) categorizados por grupos de estudio y subdivididos por género. Las barras representan las medianas y el percentil 75, la comparación entre grupos se hizo con la prueba de Mann-Whitney.

Al realizar un análisis de las concentraciones séricas de Ox-HDL, Ox-LDL y sdLDL por género de acuerdo a los terciles de ácido úrico, se encontró que las mujeres con concentración sérica dentro del segundo tercil de ácido úrico tienen un ligero incremento de Ox-HDL en comparación con los hombres (figura 2A). La concentración de Ox-LDL aumenta en las mujeres que tienen los niveles de ácido úrico en el segundo tercil en comparación con los hombres de ese mismo grupo ($p = 0.02$) (figura 2B). En la figura 2C, se muestra que la concentración de sdLDL es mayor en hombres con ácido úrico dentro del primer tercil en comparación con las mujeres ($p = 0.02$).

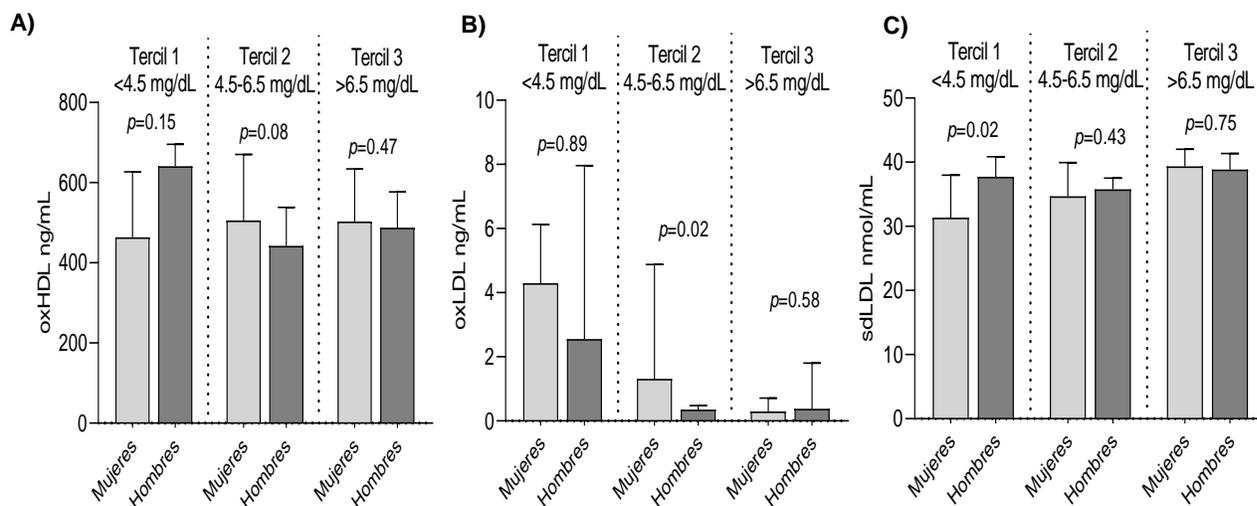


Figura 2. Se muestran las concentraciones séricas de Ox-HDL (gráfica A), Ox-LDL (gráfica B) y sdLDL (gráfica C) categorizados por terciles de ácido úrico y subdivididos por género. Las barras representan las medianas y el percentil 75, la comparación entre grupos se hizo con la prueba de Mann-Whitney.

En la tabla 3, se muestra la asociación del género con el tercer tercil de los niveles séricos de Ox-HDL, Ox-LDL y sdLDL por RI y el segundo tercil de ácido úrico. Al realizar el análisis con la RI, en el modelo 1, se puede observar que las mujeres con RI tienen 18 veces más riesgo de presentar concentraciones de Ox-LDL en el tercer tercil en comparación con los hombres; pero en el modelo 2, los hombres con RI tienen menor riesgo. Por el contrario, en el modelo 2, los hombres con RI tienen 6 veces más riesgo de presentar niveles de sdLDL en el tercer tercil comparados con las mujeres; aunque en el modelo 1, las mujeres resistentes a insulina tienen menor riesgo de presentar niveles altos de sdLDL. En cuanto a la asociación del género femenino con el tercer tercil de los niveles séricos de Ox-LDL y el segundo tercil de ácido úrico, no se encontró asociación, pero el valor del OR es alto.

Tabla 3. Asociación del género con el tercer tercil de los niveles séricos de Ox-HDL, Ox-LDL y sdLDL por RI y el segundo tercil de ácido úrico.

Género	T3 de Ox-HDL		T3 de Ox-LDL		T3 de sdLDL	
	OR(IC95%)	Valor <i>p</i>	OR(IC95%)	Valor <i>p</i>	OR(IC95%)	Valor <i>p</i>
Modelo 1						
Hombre	1.0	-	1.0	-	1.0	-
Mujer	1.1(0.35-3.3)	0.90	18.4(3.2-114.8)	<0.001	0.16(0.04-0.58)	0.005
Modelo 2						
Mujer	1.0	-	1.0	-	1.0	-
Hombre	0.93(0.30-2.8)	0.90	0.05(0.01-0.31)	<0.001	6.3(1.7-22.7)	0.005
Modelo 1						
	T2 ácido úrico		T2 ácido úrico		T2 ácido úrico	
Hombre	1.0	-	1.0	-	1.0	-
Mujer	3.6(0.86-15.2)	0.08	8.0(0.95-96.2)	0.03	2.7(0.44-19.7)	0.22
Modelo 2						
Mujer	1.0	-	1.0	-	1.0	-
Hombre	0.28(0.07-1.2)	0.08	0.13(0.01-1.04)	0.03	0.38(0.05-2.3)	0.22

Regresión logística OR (intervalo de confianza al 95%).

V. DISCUSIÓN

La RI se ha considerado como el principal mecanismo fisiopatológico para el desarrollo de las alteraciones que conforman el síndrome metabólico. Se ha reportado que los individuos con valores de HOMA >3.45 tienen aproximadamente 60 veces más riesgo de desarrollar síndrome metabólico que aquellos con HOMA <0.94 (Lizarzaburu, 2013; Yin *et al.*, 2013).

En este estudio se observó que los individuos con RI presentaron un aumento en las medidas de adiposidad central, además de valores de presión arterial mayores y niveles de glucosa, insulina, índice HOMA, colesterol total, TG y c-LDL elevados. Datos similares son reportados en el estudio realizado en adolescentes del sureste de España, en el cual analizaron la influencia de factores comúnmente asociados con RI y encontraron que el IMC, % de grasa corporal, circunferencia de cintura, PAS y PAD, así como los niveles de glucosa, insulina, colesterol total, TG y c-LDL, fueron significativamente altos en individuos con RI comparados con personas sin RI ($p < 0.001$) (González-Jiménez *et al.*, 2016). Por otra parte, en adolescentes Taiwaneses

con RI los valores de IMC, grasa corporal, circunferencia de cintura, PAS, glucosa, insulina, TG, HDL y LDL fueron mayores en comparación con adolescentes sin RI ($p < 0.001$) (Lin *et al.*, 2015). En los datos obtenidos la concentración de c-HDL y sdLDL fue mayor en el grupo sin RI.

Las alteraciones bioquímicas y antropométricas que se observan en el grupo con RI, se pueden explicar por la influencia que ejercen tanto los factores ambientales como genéticos (Ye, 2013). Se ha descrito en jóvenes universitarios que el estilo de vida sedentario y los malos hábitos de alimentación, el estrés, el exceso de actividad académica, el consumo de alimentos con bajo nivel de micronutrientes y fibra, la omisión de comidas y la falta de tiempo para hacer ejercicio, contribuyen al desarrollo de las alteraciones metabólicas (Passos *et al.*, 2019).

En condiciones de RI hay una capacidad reducida para captar y utilizar la glucosa, lo que conduce a un estado de hiperglucemia, que da lugar al incremento en la secreción de insulina por las células β del páncreas como un mecanismo de compensación, con la finalidad de mantener la homeostasis de la glucosa en circulación, que a su vez conduce a hiperinsulinemia (Watada y Tamura, 2017).

La alteración en el perfil lipídico observada en individuos insulinoresistentes podría explicarse por el aumento de la lipólisis y el flujo de ácidos grasos del tejido adiposo, la hipersecreción y el hipocatabolismo de los remanentes de quilomicrones, VLDL y la lipogénesis hepática *de novo*, fuentes principales de TG, que propician la hipersecreción de VLDL en el hígado. En estado de RI, la eliminación plasmática de lipoproteínas ricas en TG se retrasa, produciendo hipertrigliceridemia. En estas circunstancias, la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) promueve el intercambio de TG por ésteres de colesterol entre las lipoproteínas, dando lugar a la formación de partículas LDL y HDL enriquecidas con TG que son hidrolizadas por lipasas plasmáticas produciendo cambios estructurales y funcionales que dan como resultado la acumulación de sdLDL y HDL disfuncionales. La hidrólisis de los TG de las HDL conduce a la disociación de Apo-A1 que se elimina más rápidamente de circulación. Además, la reducción del flujo de colesterol de las células y una menor disponibilidad de precursores de HDL naciente, contribuye a la

disminución de la concentración sérica de HDL (Miccoli *et al.*, 2008; Cartolano *et al.*, 2017; Vekic *et al.*, 2019).

El aumento en la concentración sérica de c-LDL se ha asociado con el comportamiento alimentario, al consumo de alimentos poco saludables, caracterizado por la elevada ingesta de bebidas azucaradas, comida rápida y alimentos ricos en energía y grasas. Además, el aumento de c-LDL se encuentra mediado por factores como sobrepeso, sedentarismo, el consumo de tabaco y alcohol, la ingesta elevada de grasas saturadas y trans, así como la baja cantidad de fibra en la dieta (Salazar *et al.*, 2015).

Por otra parte, el aumento de la presión arterial en estado de RI se atribuye a la disfunción endotelial causada por la disminución de la liberación de óxido nítrico estimulada por insulina. La hiperinsulinemia puede activar la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), aumentando la vasoconstricción e inflamación y mayor retención de sodio a nivel renal, lo que resulta en la elevación de la presión arterial (Ormazabal *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2015). En un estudio previo (Morais *et al.*, 2016) se reporta una asociación positiva entre la presión sanguínea elevada y el índice HOMA, en adolescentes ($p < 0.001$), además de que factores como el peso, el IMC, la circunferencia de cintura, cadera y el % de grasa, también se asocian con el aumento de la presión arterial (Morais *et al.*, 2016; Guzmán-Guzmán *et al.*, 2013). Se ha propuesto que una mejora en la sensibilidad a la insulina podría ser efectiva para reducir la presión arterial (Jung *et al.*, 2017).

Las diferencias observadas en cuanto al peso, la talla, el porcentaje de grasa y la masa grasa en los grupos con y sin RI estratificados por género, se pueden explicar por la influencia de las hormonas gonadales. En el caso de los hombres, la testosterona produce un crecimiento hiperplásico del tejido muscular y óseo, ensanchamiento de los hombros y aceleración de la maduración ósea. Además, la testosterona estimula la deposición de grasa en la región abdominal e inhibe la deposición en la región gluteofemoral, por ello los hombres presentan mayor talla y circunferencia de cintura. En las mujeres, los estrógenos inhiben la deposición de grasa en la región abdominal y estimulan la deposición de grasa en la región gluteofemoral, además de que aceleran

el crecimiento, pero el efecto es menor que el de la testosterona, lo que explica, en parte, la baja estatura en las mujeres (Bredella, 2017; Nandi y Chaudhuri, 2010).

Al categorizar los grupos de estudio por IMC, se encontró que el 63% de los hombres con RI presentan obesidad. Datos similares son reportados por Yin *et al.*, 2013, en una población joven de China donde muestran que el 44.3% de los adolescentes que padecen obesidad también presentan RI comparados con los de peso normal. La obesidad puede desencadenar la RI mediante la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 β (IL-1 β) que, a través de vías de señalización, activan a cinasas como la proteína cinasa C- θ (PKC θ), cinasa amino terminal C-jun (JNK) y el inhibidor de cinasa K (IKK β), que fosforilan al sustrato del receptor de insulina (IRS-1) en residuos de serina lo que permite su ubiquitinación y degradación, de modo que, la vía de señalización normal de la insulina se ve afectada, conduciendo a RI (Lasram *et al.*, 2014; Ros y Medina-Gómez, 2011). Se ha propuesto que los ácidos grasos libres (FFA) tienen un papel importante en el desarrollo de la RI relacionada con la obesidad. Los FFA son ligandos de varios receptores celulares que participan en la respuesta inmune celular, uno de ellos es el receptor de tipo Toll 4 (TLR 4) en los macrófagos proinflamatorios M1 que inducen la producción de adipocinas proinflamatorias y estimulan la inflamación del tejido adiposo (Vekic *et al.*, 2019).

En los resultados obtenidos, los hombres con RI presentaron niveles elevados de ácido úrico en comparación con las mujeres insulinoresistentes. En un estudio previo (You *et al.*, 2014), se ha reportado que los hombres con hiperuricemia tienden a presentar mayor circunferencia de cintura, IMC y niveles de TG altos, similar a los datos obtenidos en este estudio. Se ha propuesto una relación bidireccional entre la RI y la hiperuricemia; por un lado, el aumento del ácido úrico puede causar RI mediante la baja disponibilidad del óxido nítrico y el estrés oxidativo en las mitocondrias. Mientras que, la RI puede causar hiperuricemia mediante el incremento en la reabsorción de sodio que causa el aumento en la absorción del ácido úrico (Adnan *et al.*, 2019). El nivel elevado de ácido úrico ejerce efectos nocivos sobre la salud cardiovascular, incluido un aumento del estrés oxidativo, una menor disponibilidad de óxido nítrico y

disfunción endotelial, promoción de la inflamación local y sistémica, vasoconstricción y proliferación de las células del músculo liso vascular, RI y desregulación metabólica (Lima *et al.*, 2015).

Al analizar las concentraciones séricas de Ox-HDL, Ox-LDL y sdLDL en los grupos con y sin RI, categorizados por género se obtuvieron datos interesantes, entre ellos, el hecho de que las mujeres con RI presentaron mayor concentración de Ox-LDL en comparación con los hombres que padecían RI. Esto se puede explicar por la influencia de factores ambientales como el ejercicio y la dieta que pueden incrementar la producción de ROS en el organismo o deteriorar la efectividad del sistema de defensa antioxidante (Fernández *et al.*, 2009). Aunque el nivel de LDL es normal o ligeramente aumentado en personas con RI, se han observado cambios en la cinética de LDL, particularmente una desaceleración en su renovación, por lo que su permanencia en la sangre favorece la probabilidad de su oxidación y su aumento en circulación (Slama *et al.*, 2015).

En el caso de sdLDL, los hombres con RI presentaron una mayor concentración en comparación con las mujeres con RI. Se conoce que la formación de sdLDL puede verse afectada por factores genéticos y ambientales, como la dieta y el sedentarismo. También, las hormonas tienen un papel importante en el metabolismo lipídico. En un modelo porcino, se ha demostrado que la testosterona puede desempeñar un papel protector en la hipercolesterolemia inducida por la dieta y la deficiencia de esta hormona afecta los niveles de TG al alterar la expresión de genes como el gen de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (*MTP*) y el gen de la apolipoproteína A-V (*apoA-V*), implicados en el ensamblaje y secreción de lipoproteínas VLDL ricas en TG que contribuyen a la hipertrigliceridemia. La deficiencia de testosterona también aumenta los niveles séricos de colesterol total y colesterol LDL al reducir la expresión del ARNm del receptor de LDL (LDLR) e inducir la expresión de la proteína convertasa hepática subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), que se une a los LDLR y promueve su degradación, lo que propicia la permanencia prolongada de LDL en circulación y el aumento de LDL ricas en TG que son metabolizadas por la lipasa hepática dando lugar a la formación de sdLDL (Diéguez *et al.*, 2018; Cai *et al.*, 2015;

Miyashita *et al.*, 2006). En humanos, la deficiencia de la testosterona y ApoA-V, se ha asociado con obesidad y RI (Cai *et al.*, 2015).

Los niveles altos de Ox-LDL circulante aumentan el riesgo de síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y sus componentes (Ali *et al.*, 2017). En este caso, la concentración sérica de Ox-LDL fue mayor en mujeres que tienen niveles de ácido úrico dentro del segundo tercil en comparación con los hombres. Ruíz-Hernández *et al.*, 2011, reportaron que las mujeres obesas tenían una elevación más pronunciada de Ox-LDL entre los terciles de ácido úrico en comparación con las mujeres con sobrepeso. Se ha demostrado que niveles elevados de ácido úrico regulan el estrés oxidativo, que favorece el incremento en la producción de ROS en el tejido adiposo y la disminución de la expresión de enzimas antioxidantes, lo que propicia la oxidación de las lipoproteínas (Lima *et al.*, 2015; Ruíz-Hernández *et al.*, 2011).

VI. CONCLUSIONES

Los resultados indican que las mujeres con resistencia a la insulina tienen mayor riesgo de presentar un aumento en la concentración sérica de Ox-LDL, y los hombres insulinoresistentes de tener un incremento en los niveles de sdLDL.

VII. REFERENCIAS

Adnan, E., Akbar, I., and Faridin, H. P. (2019). Relationship between insulin resistance, metabolic syndrome components and serum uric acid. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(2019), 2158-2162.

Ali, W., Kushwaha, U. P., Wamique, M., Vishwakarma, P., Tasleem, M., Khan M., *et al.*, (2017). Oxidized LDL as A Biomarker in Metabolic Syndrome. *Journal of Diabetes and Metabolism*, 8(9), ID 1000764, 1-5.

Bredella, M. A. (2017). Sex Differences in Body Composition. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 9-27.

Brites, F., Martin, M., Guillas, I. and Kontush, A. (2017). Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): Mechanistic insights into potential clinical benefit. *BBA Clinical*, 8, 66-77.

Cai, Z., Xi, H., Pan, Y., Jiang, X., Chen, L., Cai, Y. *et al.*, (2015). Effect of testosterone deficiency on cholesterol metabolism in pigs fed a high-fat and high-cholesterol diet. *Lipids in health and disease*, 14(18).

Cartolano, F. C., Dias, G. D., de Freitas, M. C., Figueiredo, A. and Damasceno, N. R. (2017). Insulin Resistance Predicts Atherogenic Lipoprotein Profile in Nondiabetic Subjects. *Journal of Diabetes Research*, 2017, ID: 1018796, 1-8.

Cohn, G., Valdes, G. and Capuzzi, D. (2001). Pathophysiology and Treatment of The Dyslipidemia of Insulin Resistance. *Current cardiology Reports*, 3(5), 416-423.

Diéguez M. M., Miguel S. P., Rodríguez H. R., López, B. J., ponce, L. D. and Reyna, C. J. (2018). Prevalence of hypertriglyceridemia and cardiovascular risk factors in students from the University of Medical Sciences. Holguin, 2014-2015. *Medisur*, 16(1), 35-46.

Errico, T. L., Chen, X., Martin-Campos, J. M., Julve, J., Escolá-Gil, J. C. and Blanco-Vaca, F. (2013). Mecanismos básicos: estructura, función y metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 25(2), 98-103.

Feingold K. R. and Grunfeld, C. (2018). Introduction to Lipids and Lipoproteins. En: De Groot, L. J., Chrousos, G., Dungan, K., (Eds). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Obtenida el 15 de noviembre del 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>

Fernández-Carvajal, J., Luz-Araujo, H., Guerra-Velázquez, M., Reyna-Villasmil, E., Santos-Bolívar, J., Torres-Cepeda, D. *et al.* (2012). Modificaciones del perfil lipídico en menopáusicas tratadas con gel de testosterona. *Endocrinología y Nutrición*, 59(1), 44-49.

Fernández, J. M., Da Silva-Grigoletto M. E., and Túnez-Fiñana, I. (2009). Estrés oxidativo inducido por el ejercicio. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, 2(1), 19-34.

González-Jiménez, E., Schmidt-RioValle, J., Montero-Alonso, M. A., Padez, C., García-García, C. J., and Perona, J. S. (2016). Influence of Biochemical and Anthropometric Factors on the Presence of Insulin Resistance in Adolescents. *Biological Research For Nursing*, 18(5), 541-548.

- Guzmán-Guzmán, I. P., Salgado-Goytia, L., Muñoz-Valle, J. F., Salgado-Bernabé, A. B., Quiroz-Vargas, I. y Parra-Rojas, I. (2013). Prehypertension in a mexican population: influence of age, gender, and body fat. *Clinical and Experimental Hypertension*, 35(1), 67–73.
- Honda, H., Ueda, M., Kojima, S., Mashiba, S., Michihata, T., Takahashi, K., *et al.* (2012). Oxidized high-density lipoprotein as a risk factor for cardiovascular events in prevalent hemodialysis patients. *Atherosclerosis*, 220, 493–501.
- Huang, Y., Didonato, J. A., Levison, B. S., Schmitt, D., Li, L., Wu, Y., *et al.* (2014). An abundant dysfunctional apolipoprotein A1 in human atheroma. *Nature Medicine*, 20, 193–203.
- Hurtado-Roca, Y., Bueno, H., Fernández-Ortiz, A., Ordovas, J. M, Ibañez B., Fuster, V., *et al.* (2017). Oxidized LDL Is Associated With Metabolic Syndrome Traits Independently of Central Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*, 66, 474-482.
- Hwang, Y. C., Fujimoto, W. Y., Kahn, S. E., Leonetti, D. L. and Boyko, E.J. (2019). Higher High Density Lipoprotein 2 (HDL2) to Total HDL Cholesterol Ratio Is Associated with a Lower Risk for Incident Hypertension. *Diabetes & Metabolism Journal*, 43(1), 114-122.
- Ivanova, E. A., Myasoedova, V. A., Melnichenko, A. A., Grechko, A. V. and Orekhov, A. N. (2017). Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, ID: 1273042, 1-10.
- Jung, U. J. and Choi, M. S. (2014). Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(4), 6184-6223.
- Jung, C. H., Jung, S. H., Lee, B., Rosenberg, M., Reaven G. M. and Kim, S. H. (2017). Relationship among age, insulin resistance, and blood pressure. *Journal of the American Society of Hypertension*, 11(6), 359–365.
- Kopin, L., and Lowenstein, C. (2017). Dyslipidemia. *Annals of Internal Medicine*, 167(11), ITC81-ITC96.
- Lasram, M. M., Dhouib, I. B., Annabi, A., El Fazaa, S. and N. Gharbi, (2014). A review on the molecular mechanisms involved in insulin resistance induced by organophosphorus pesticides. *Toxicology*, 322, 1-13.
- Leiva, E., Wehinger, S., Guzmán L. and Orrego, R. (2015). Role of Oxidized LDL in Atherosclerosis. *Hypercholesterolemia*, 56-78.
- Lima, W., Martins-Santos, M. E., and Chaves, V. E. (2015). Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie*, 116(2015). 17-23.
- Lin, S. Y., Su, C. T., Hsieh, Y. C., Hu, C. M., Chen, Y. H., Hsieh, F. I. *et al.* (2015). Risk factors correlated with risk of insulin resistance using homeostasis model assessment in adolescents in Taiwan. *Asia-Pacific Journal of Public Health*, 27(2), 476-484.
- Lizarzaburu, J. C. (2013). Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *Anales de la Facultad de Medicina*, 74(4), 315-320.

Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacger, D. F. and Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419.

Miccoli, R., De Keyzer, D., Giuseppe, D. and Stefano, D. (2008). Insulin resistance and lipid disorders. *Future Lipidology*, 3(6), 651-664.

Miyashita, M., Okada, T., Kuromori Y. and Harada, K. (2006). LDL particle size, fat distribution and insulin resistance in obese children. *European Journal of Clinical Nutrition*, 60, 416–420.

Morais, P. R., Lima, A. L., Veiga, T. S., Nogueira, F. M., Mendoza, K. L., Rolim, T. I., *et al.* (2016). Correlation of Insulin Resistance with Anthropometric Measures and Blood Pressure in Adolescents. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 106(4), 319-326.

Nandi, A. M. and Chaudhuri, A. B. (2010). Anthropometric-Hormonal Correlation: An Overview. *Journal of Life Sciences*, 2(2), 65-71.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection: Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). (2002). *Circulation*, 106(25), 3143-3421.

Ndrepepa, G. (2018). Uric acid and cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*, 484 (2018), 150-163.

Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C. y Zuñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 17(122), 1-14.

Passos, C. M., Oliveira, J., Santos L. G., Pires, L. V., Góes, D., Ferreira, K., *et al.* (2019). Oxidized Low-Density Lipoprotein (Ox-LDL) and Triggering Receptor-Expressed Myeloid Cell (TREM-1) Levels Are Associated with Cardiometabolic Risk in Nonobese, Clinically Healthy, and Young Adults. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, ID 7306867, 1-8.

Peterson, S. J., Shapiro, J. I., Thompson, E., Singh, S., Liu, L., Weingarten, J. A., *et al.* (2019). Oxidized HDL, Adipokines, and Endothelial Dysfunction: A Potential Biomarker Profile for Cardiovascular Risk in Women with Obesity. *Obesity*, 27, 87-93.

Ramos-Arellano L. E., Muñoz-valle, J. F., De la Cruz-Mosso, U., Salgado-Bernabé, A. B. Castro-Alarcón, N. Parra-Rojas, I. (2014). Circulating CD36 and oxLDL levels are associated with cardiovascular risk factors in Young subjects. *BMC Cardiovascular Disorders*, 14(54), 1-7.

Ros, M. and Medina-Gómez, G. (2011). Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinología y Nutrición*, 58 (7), 360-369.

Ruíz-Hernández, N., Espinoza-Zavala, M., González, J. C., Leal-Herrera, U., Reigosa-Yaniz, A. (2011). Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies according uric acid levels in overweight women, *Archives of Cardiology Mexico*. 81(3), 188-196.

Salazar, E. N., Márquez, Y. F., Vizmanos, B., Altamirano, M. B., Salgado, A. B., Salgado, L., *et al.*, (2015). Asociación entre comportamiento alimentario e hipercolesterolemia-LDL en jóvenes universitarios. *Nutrición Hospitalaria*, 31(6), 2696-2702.

- Sartore, G., Seraglia, R., Burlina, S., Bolis, A., Marin, R., Manzato, E., *et al.* (2015). Highdensity lipoprotein oxidation in type 2 diabetic patients and young patients with premature myocardial infarction. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 25(4), 418–425.
- Slama, F. B., Helali, W. G., Mami, F. B., Rayana, M. C., Belhadj, O. and Skhirl, H. A. (2015). Correlations of Oxidized Low Density Lipoprotein with Insulin, Leptin and Risk of Cardiovascular Disease in a group of Diabetic Obese Tunisian Women. *Journal of Obesity & Weight Loss Therapy*, 5(5), 1-9.
- Vekic, J., Zeljkovic, A., Stefanovic, A., Jelic-Ivanovic, Z., and Spasojevic-Kalimanovska, V. (2019). Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*, 92, 71-81.
- Watada, H., y Tamura, Y. (2017). Impaired insulin clearance as a cause rather than a consequence of insulin resistance. *Journal of Diabetes Investigation*, 8(6), 723-725.
- Yaribeygi, H., Farrokhi, F.R., Butler, A. E. y Sahebkar, A. (2018). Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal Cellular Physiology*, 234(6), 8152-8161.
- Ye, J. (2013). Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of Medicine*, 7(1), 14-24.
- Yin, J., Li, M., Xu, L., Wang, Y., Cheng, H., Zhao, X., *et al.* (2013). Insulin resistance determined by Homeostasis Model Assessment (HOMA) and associations with metabolic syndrome among Chinese children and teenagers. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 5(71), pp. 1-9.
- You, L., Liu, A., Wuyun, G. Wu, H. and Wang, P. (2014). Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and metabolic syndrome in the Asian Mongolian area. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 21(4):355-65.