



UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA

CENTRO INTERDISCIPLINARIO DE POSGRADO

CLINICA RUIZ LABORATORIOS

Título:

COMPARACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA
UTILIZANDO ÍNDICE HOMA E ÍNDICE QUANTOSE EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

TESIS PARA OBTENER EL GRADO

ESPECIALIDAD EN
CIENCIAS DE LABORATORIO CLINICO

PRESENTA

QFB. ELIZABETH HERNANDEZ SALAMANCA

ASESORES

DR. ALEJANDRO RUIZ ARGÜELLES[†]
DRA. BRICEIDA LÓPEZ MARTÍNEZ

ASESOR EXTERNO

DRA. ALMA BELEN GALLEGOS



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE	PÁGINA
1. RESUMEN	
1.1 INTRODUCCIÓN	4
2. MARCO TEÓRICO	
2.1 LUPUS ERITEMATOSOS GENERALIZADO	5
2.1.1 Definición y epidemiología	5
2.1.2 Historia natural de la enfermedad	5
2.1.3 Etiopatogenia	5
2.1.4 Diagnóstico	6
2.1.5 Actividad del LEG	8
2.1.6 Tratamiento	9
2.2 RESISTENCIA A LA INSULINA (RI)	
2.2.1 Insulina	10
2.2.2 RI	10
2.2.3 Modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR)	11
2.2.4 La metabolómica para el diagnóstico de resistencia a la insulina e	12
índice Quantose	
2.2.5 Índice HOMA IR vs índice Quantose	15
2.3 SÍNDROME METABÓLICO	
2.3.1 Definición	17
2.3.2 Factores de riesgo	17
2.3.3 Criterios de la clasificación del síndrome metabólico	19
2.3.4 Lupus eritematoso generalizado, resistencia a la insulina y	21
síndrome metabólico.	
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
4. JUSTIFICACIÓN	24
5. HIPÓTESIS	24

6. OBJETIVOS	
6.1 Objetivo general	25
6.2 Objetivos particulares	25
7. MATERIALES Y MÉTODOS	26
8. PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO	27
9. RESULTADOS	29
10. DISCUSIÓN	42
11. CONCLUSIONES	46
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

1. RESUMEN

1.1 INTRODUCCIÓN

COMPARACION DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA UTILIZANDO ÍNDICE HOMA E ÍNDICE QUANTOSE EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

La historia natural del LEG va desde una enfermedad insidiosa, progresiva, que cursa con exacerbaciones y remisiones, que varían de intensidad, hasta situaciones clínicas que ponen en peligro la vida del paciente y el daño acumulado al inicio de la enfermedad está relacionado con el índice de actividad. Existen una serie de investigaciones de pacientes con LEG, la dosis de prednisona y su posible asociación como factor predisponente al SM, la RI.

El objetivo general de este estudio es comparar la resistencia a la insulina utilizando el índice HOMA e índice Quantose en pacientes con LEG e identificar factores de riesgo que el paciente presenta para desarrollarlo.

Es un estudio transversal, analítico, observacional de pacientes con LEG del Hospital Regional Núm. 36 del IMSS de Puebla y estudiadas en Laboratorios Clínicos de Puebla, con el propósito clínico de ser un estudio comparativo de prueba de diagnóstico en donde se identificarán a 70 pacientes mujeres de 22 a 64 años de edad con diagnóstico de LEG que estuviesen tomando prednisona. Las pacientes se clasificaron para la prevalencia de SM por ATPIII se encontró que 42 pacientes (60%) no tuvieron SM y 28 pacientes (40%) fueron clasificadas son SM, para RI por HOMA se encontró que 51 pacientes (73%) fueron sensibles a insulina y 19 pacientes (27%) fueron resistentes a la insulina y para índice Quantose 25 pacientes (36%) fueron sensibles y 45 pacientes (64%) fueron resistentes.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

2.1.1 Definición y epidemiología.

Lupus proviene del latín *Lupus* que significa *lobo*, relacionado a las lesiones en el rostro de las y los pacientes que presentan la enfermedad. El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a mujeres jóvenes (relación mujeres: hombres de 9:1)¹⁰, la enfermedad tiene una incidencia de 1 a 10 por cada 100,000 habitantes/año, una prevalencia de 20 a 70 por 100,000 habitantes/año²² y la prevalencia está influenciada por la edad, la raza y sexo²⁵.

2.1.2 Historia natural de la enfermedad.

La historia natural del LEG va desde una enfermedad insidiosa, progresiva, que cursa con exacerbaciones y remisiones, que varían de intensidad, hasta situaciones clínicas que ponen en peligro la vida del paciente y el daño acumulado al inicio de la enfermedad está relacionado con el índice de actividad.

Se describen 3 formas clínicas:

- 1.- Leve, paucisintomática o monosintomática, donde durante varios años se presentan artralgias o discretos signos cutáneos asociados a alteraciones biológicas menores.
- 2.- Visceral grave, con abundantes manifestaciones clínicas y con evolución muchas veces fatal.
- 3.- Intermedia, es la más frecuente, pueden tener una expresión visceral predominante¹⁰.

2.1.3 Etiopatogenia.

Los principales agentes patogénicos potencialmente implicados son los factores genéticos y epigenéticos ya que existe una mayor prevalencia de la enfermedad en familiares de pacientes que en la población sana y los factores ambientales podrían ser el desencadenante de la enfermedad en individuos susceptibles genéticamente. El riesgo de desarrollar la enfermedad también puede estar influenciado por factores epigenéticos como la metilación del ADN y cambios post-traducionales de las histonas, inducidos bien genéticamente o bien por la exposición a agentes ambientales

En la patogenia de la enfermedad participan multitud de células y moléculas implicadas en procesos como la apoptosis y la respuesta inmune innata y adaptativa. La respuesta inmune frente a antígenos nucleares es característica de la enfermedad, los autoantígenos liberados por las células apoptóticas son presentados por las células dendríticas a los linfocitos T activándolos. Estos linfocitos T activados estimulan la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B mediante la secreción de determinadas citoquinas y moléculas de coestimulación. Existen otros mecanismos de activación de los linfocitos B, independientes de los linfocitos T, que actúan a través de la señalización combinada de receptores de antígenos de linfocitos B (BCR) y toll like receptors (TLR). Los neutrófilos a su vez están implicados a través de los NET (neutrophil extracellular traps) que son unas redes extracelulares de fibras compuestas sobre todo por ADN liberado por estas células y con capacidad para anclar antígenos. De esta forma, se ha descrito su implicación perpetuando la inflamación autoinmune, exacerbando la actividad de la enfermedad y el desarrollo de aterosclerosis²⁵.

2.1.4 Diagnóstico.

El diagnóstico de LEG se hace reuniendo datos clínicos y ciertas pruebas de laboratorio, Los criterios de clasificación se establecieron en 1982, y se revisaron en 1997, de acuerdo con el Colegio Americano de Reumatología (tabla 1).

La especificidad y sensibilidad alcanza el 96%, esta se utiliza tanto para el diagnóstico como para la clasificación, la cual se utiliza para determinar si los pacientes presentan 4 o más de los 11 criterios clínicos y de laboratorio, aunque no se presenten de manera simultánea²⁵.

Criterio	Definición.
1. Erupción malar:	Eritema fijo sobre la región malar, que tiende a respetar los pliegues naso labiales.
2. Erupción discoide:	Erupción eritematosa en parches con queratosis y oclusión folicular.
3. Fotosensibilidad:	Erupción cutánea como resultado de una reacción inusual a la luz solar.
4. Úlceras orales:	Ulceraciones orales o nasofaríngeas, usualmente indoloras.
5. Artritis:	Artritis no erosiva que compromete dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por sensibilidad a la palpación, edema o efusión
6. Serositis:	a. Pleuritis. b. Pericarditis.
7. Compromiso renal:	a. Proteinuria persistente >0.5 g/día o $>3+$. b. Cilindros celulares.
8. Compromiso neurológico:	a. Convulsiones. b. Psicosis.
9. Compromiso hematológico:	a. Anemia hemolítica. b. Leucopenia <4000 x mm^3 . c. Linfopenia <1500 x mm^3 . d. Trombocitopenia < 100.000 mm^3 .
10. Alteraciones inmunológicas:	a. Anticuerpos anti-ADN nativo. b. Anticuerpos anti-Sm. c. Anticuerpos antifosfolípidos demostrados por presencia de: 1. Anticuerpos anticardiolipina de los isotipos IgG o IgM. 2. Anticoagulante lúpico positivo. 3. Serología luética falsamente positiva.
11. Anticuerpos antinucleares.	Un título anormal de anticuerpo antinuclear por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier momento y en ausencia de fármacos que se sabe que están asociados con el síndrome lupus inducido por drogas.

Tabla 1. Criterios corregidos para la clasificación del Lupus Eritematoso Generalizado del Colegio Americano de Reumatología (1997)².

2.1.5 Actividad del LEG.

La actividad de la enfermedad se define como un brote o exacerbación del LEG, la medición de la actividad del LEG es un punto central en la evaluación de resultados, diferencias entre los diversos grupos de pacientes con LEG, respuestas a nuevas drogas y también para la evaluación de la enfermedad en ensayos clínicos longitudinales y observacionales.

Para medir la actividad de la enfermedad y el daño irreversible en pacientes con LEG existen dos principales tipos de medidas que han sido desarrolladas: los sistemas de puntaje global (por ejemplo: Consenso Europeo para la Medición de la Actividad del Lupus (ECLAM), Índice de Actividad Sistémica del Lupus (SLAM), Cuestionario de Actividad Sistémica de Lupus (SLAQ), Índice de Actividad de la Enfermedad del Lupus Eritematoso Sistémico 2000 (SLEDAI-2K)) y las escalas de medidas individuales órgano/sistema que miden la actividad de la enfermedad en órganos individuales (por ejemplo: Grupo de Evaluación de Lupus de las Islas Británicas (BILAG), Colaboración Internacional de Clínicas Lupus Sistémico/ Índice de Daño del Colegio Americano de Reumatología (SDI), Cuestionario de Actividad Sistémica de Lupus (SLAQ), Algunos de estos instrumentos se muestran en la tabla 2.

Actualmente existen múltiples herramientas con mayor o menor grado de validación, aunque ninguna ha sido aceptada como la única recomendada a nivel internacional¹⁹. La revisión por sistemas es amplia y cubre los aspectos más importantes del organismo en variables por lo que el médico se toma pocos minutos para determinar el grado de actividad lúpica de su paciente⁵, para definir que la enfermedad se activa en pacientes con LEG es apropiado considerar un puntaje a partir de 3 o 4 puntos de acuerdo a un estudio publicado en 2011¹³. Castejón et al., en 2014 evaluaron diversos índices compuestos para determinar la actividad o el daño estructural en pacientes con LEG, se incluyeron 6 índices compuestos para la evaluación de la actividad (BILAG, ECLAM, SALAM, SLEDAI 2K, LAI, SLAQ) y los índices para la evaluación del daño (SDI, LDIQ y BILD) concluyeron que de los múltiples índices validados para la evaluación de pacientes con LEG, no se ha encontrado suficiente evidencia para determinar cuál es el más apropiado sin embargo el de índice SLAM es considerado por los expertos como el índice menos adecuado mientras que los índices

BILAG y SLEDAI-2K son los índices con una validación más completa y los más empleados¹⁹.

Tipo de medida	Variables	Sistemas	Uso	Variables específicas	Sensibilidad y especificidad
BILAG	86 ítems	8 sistemas	Actividad en las últimas 4 semanas	Ítems subjetivos	96% sensibilidad y 96% especificidad
SLAM	32 ítems	9 sistemas	Actividad en las últimas 4 semanas	7 ítems de laboratorio	$r = 0.78$
SLEDAI	37 ítems	9 sistemas	Actividad en los últimos 10 días	No ítems subjetivos	$r = 0.87$
SLEDAI-2K	24 ítems	9 sistemas	Actividad en los últimos 10 días	No ítems subjetivos	$r = 0.97$
MEX-SLEDAI	32 ítems	9 sistemas	Actividad en los últimos 10 días	No incluye complemento ni anti- ADN	$r = 0.86$ 85.7% sensibilidad y 100% especificidad

Tabla 2. Escalas para evaluar el índice de actividad del LEG⁵.

2.1.6 Tratamiento.

La terapia del LEG debe administrarse de forma personalizada según la actividad, la extensión y gravedad del compromiso orgánico que la enfermedad este generando. Los objetivos del tratamiento son: control de la actividad de la enfermedad, prevenir el daño orgánico, obtener la recuperación funcional del paciente, prevenir y tratar las complicaciones derivadas de la enfermedad y de los fármacos utilizados¹⁸.

2.2 RESISTENCIA A LA INSULINA (RI).

2.2.1 Insulina

La insulina es una hormona anabólica secretada por las células del páncreas en respuesta a diversos estímulos, siendo la glucosa el más relevante, su principal función es mantener la homeostasis glicémica y de otros sustratos energéticos, también, inhibe la producción hepática de glucosa, mientras que promueve la captación de glucosa por el tejido muscular esquelético y adiposo. En un estado de resistencia a la insulina, la acción de esta hormona a nivel celular se encuentra reducida aumentando la secreción de insulina permitiendo compensar el defecto en la acción tisular y así mantener la homeostasis glicémica¹⁴.

2.2.2 RI

La RI es evidente cuando la glucosa se acumula en el torrente sanguíneo en lugar de ser absorbida por las células del cuerpo. Esto resulta en una disminución de la sensibilidad a la hormona en todo el cuerpo, órgano, o nivel celular. En la imagen 1 se muestra de forma gráfica como la glucosa se va modificando según los niveles de insulina²⁷.

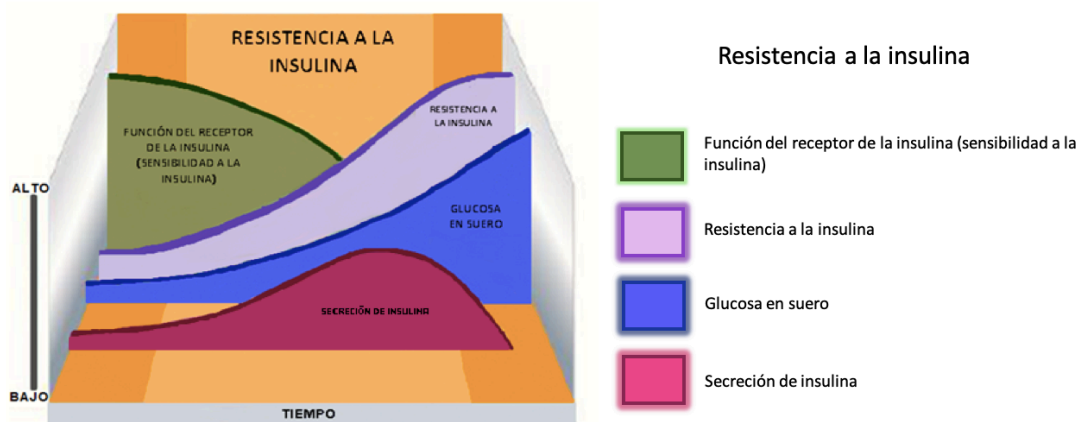


Imagen 1. Resistencia a la insulina²⁷.

La RI se puede determinar directamente si se evalúa la respuesta fisiológica a la acción de una infusión de insulina exógena que promueve la captación de glucosa en los tejidos insulino dependientes y, de manera indirecta, a través de la relación glucosa-insulina en el estado de ayuno o después de haber recibido un estímulo por vía oral o intravenosa¹².

2.2.3 Modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR).

El método mas utilizado, por su simplicidad y costo es el índice HOMA-IR, propuesto por Mathews y colaboradores en 1985¹⁴. Este método es un modelo de interacciones entre la glucosa y la dinámica de la insulina que se utiliza para predecir las concentraciones de glucosa e insulina en estado estacionario en ayunas para una amplia gama de posibles combinaciones de resistencia a la insulina y función de las células beta. El modelo supone un circuito de retroalimentación entre el hígado y las células beta; las concentraciones de glucosa están reguladas por la glucosa hepática dependiente de insulina, mientras que los niveles de insulina dependen de la respuesta de las células beta pancreáticas a las concentraciones de glucosa. Por tanto, la función deficiente de células beta refleja una respuesta disminuida a la secreción de insulina estimulada por glucosa, del mismo modo, la resistencia a la insulina se refleja por la disminución del efecto supresor de la insulina sobre la glucosa hepática²⁹.

El modelo HOMA describe esta homeostasis basal de glucosa-insulina en ayuno mediante un conjunto de ecuaciones no lineales que ha demostrado ser un buen indicador de resistencia a la insulina. En terminos prácticos se emplea una ecuación simple para determinar un índice sustituto de resistencia a la insulina, esto se define por el producto de la glucosa en ayunas y la insulina en ayunas dividido por una constante, que se describe de la siguiente forma²⁶.

$$\text{HOMA IR} = \text{glicemia en ayuno (mg/dL)} \times \text{insulinemia basal (uU/mL)} \text{ mL}/405^{26}$$

En los últimos años, el campo de investigación de rápido crecimiento de la metabolómica ha introducido nuevos conocimientos sobre la patología de la diabetes, así como métodos para predecir el inicio de la enfermedad.

2.2.4 La metabolómica para el diagnóstico de resistencia a la insulina e índice Quantose.

El termino “ómicas” se refiere a cualquier tipo de estudio específico que proporciona información sobre un sistema biológico, entre ellas se encuentran la genómica, proteómica y metabolómica, éstas se han convertido en clave para el descubrimiento de nuevos biomarcadores, los cuales pueden ser casi cualquier cosa que distinga a un individuo de otro.

La metabolómica tiene como objetivo el análisis de los metabolitos que permite la investigación comprensiva de perfiles metabólicos y puede proporcionar un panorama complementario del metaboloma de fluidos corporales tales como plasma, orina o líquido cefalorraquídeo⁸.

El método utilizado es cromatografía de líquidos de alta resolución acoplado a espectrometría de masas en tándem (UPLC/MS/MS), primero la cromatografía de líquidos, separará los componentes solubilizados que se encuentran en el suero. Esta separación se lleva a cabo mediante una columna en la cual la mezcla se difunde a través de poros de acuerdo a la polaridad o interacción del analito con la fase estacionaria (columna) y la fase móvil (eluyente), posteriormente por espectrometría de masas se identifica la estructura química y la masa molecular del compuesto químico, al estar acoplada a la técnica de espectrometría de masas requiere un sistema especial de entrada, combinado con la fuente de iones. Inicialmente se obtiene una haz de iones positivos o negativos que es acelerado por una diferencia de potencial, hacia el interior del analizador de masas, como consecuencia de esto, las moléculas se fragmentan de manera específica constituyendo un patrón de fragmentación, mediante la ionización de compuestos químicos, los iones formados son cargados positiva o negativamente para separarlos y clasificarlos de acuerdo a su relación masa/carga⁴.

El índice Quantose es una prueba basada en la metabolómica para analizar la RI, la prueba se realiza en sangre y permite identificar sujetos en riesgo de resistencia a la insulina con años de anticipación. Gran cantidad de adultos con un resultado de HbA1c normal son insulino resistentes, y casi la mitad de los diagnosticados con diabetes no presentan obesidad (factor de riesgo)²⁷. Esta prueba es capaz de generar un valor como indicador precoz de riesgo de RI, el modelo del logaritmo final fue desarrollado para estimar el valor obtenido del clamp euglucémico hiperinsulinémico, y realizando una selección limitada de 4 variables en el siguiente orden: Insulina en ayuno con intervalo de referencia de 3.13 - 21.3 $\mu\text{U/mL}$, un ácido orgánico: Alfa-Hidroxibutirato ($\alpha\text{-HB}$) con intervalo de referencia de 1.92 - 7.37 $\mu\text{g/mL}$, dos lípidos: Linoleil-glicerofosfocolina (L-GPC) con intervalo de referencia de 7.60 - 25.4 $\mu\text{g/mL}$ y ácido oleico con intervalo de referencia de 25.9 - 114 $\mu\text{g/mL}$, siendo el $\alpha\text{-HB}$ el metabolito más importante asociado con la sensibilidad a la insulina.

Los niveles de insulina son medidos por inmunoquimioluminiscencia y los 3 metabolitos son medidos por UPLC/MS/MS⁸. Las concentraciones de los 4 biomarcadores se combinan y analizan en un algoritmo que se convierte entonces en el índice Quantose dentro de un rango de 1-120 por un cálculo aritmético, ejemplo de la escala la imagen 2, dónde las puntuaciones más altas indican una mayor resistencia a la insulina y el punto de corte en 63 fue definido por tercil superior de puntuaciones en el estudio³¹.

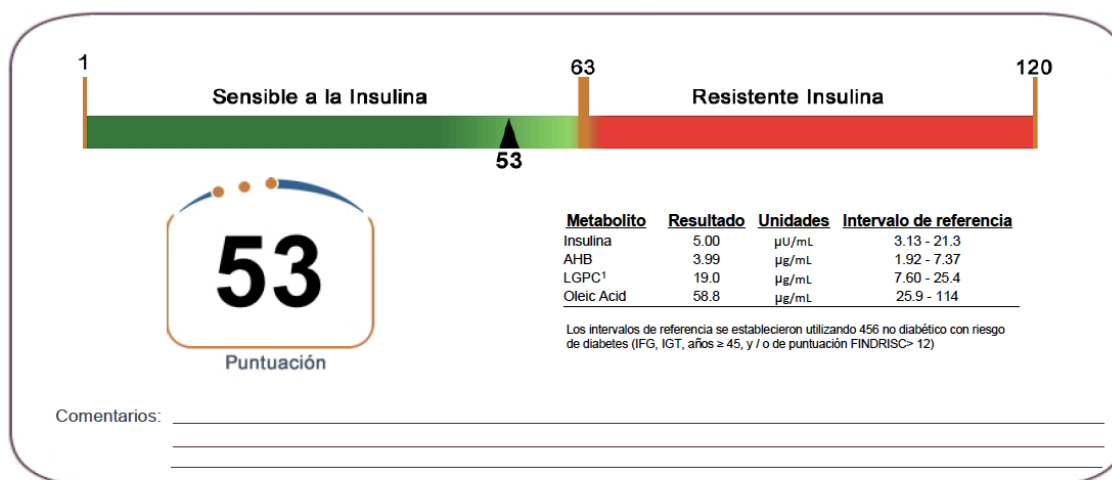


Imagen 2. Ejemplo de resultado índice Quantose.

Los metabolitos seleccionados como biomarcadores de sensibilidad a la insulina tienen una serie de funciones potenciales en las vías metabólicas relevantes a la acción de la insulina, secreción de la insulina o en la función de la célula- β .

El α -HB es un ácido orgánico derivado del α -cetobutirato (α -KB). El α -KB es producido por el catabolismo de aminoácidos (treonina y metionina) y por el anabolismo del glutatión (vía formación de cisteína) y se metaboliza a propionil-CoA y dióxido de carbono. El α -HB se forma como un subproducto durante la formación de α -KB a través de una reacción catalizada por lactato deshidrogenasa (LDH) o por la α -hidroxibutirato deshidrogenasa (α -HBDH), una isoforma de la LDH presente en el corazón. La acumulación de α -HB se postula que ocurre *in vivo* ya sea con a) la formación de α -KB excediendo la velocidad de su catabolismo, lo cual conduce a la acumulación del sustrato, o b) esto es producto de la inhibición de la deshidrogenasa que cataliza la conversión de α -KB a propionil-CoA¹.

El α -KB también se produce como resultado de la conversión de cistationina a cisteína. Bajo condiciones de aumento de estrés oxidativo, un mayor flujo de cisteína dentro de la producción de glutatión, el antioxidante primario en las células, se produce a partir de un cambio en la producción de homocisteína desde una transmetilación de metionina o una transulfuración de la homocisteína para producir cistationina. En un informe, el α -HB se asoció con un exceso en la demanda del glutatión e interrumpió el metabolismo energético mitocondrial demostrando que se derivan del estrés del glutatión hepático, esto apoyó a la idea de que la elevación del α -HB pueda estar asociada con el aumento del estrés oxidativo en un estado de RI.

El α -HB puede elevarse por al menos dos mecanismos: a) elevación de estrés del glutatión hepático, conduciendo a un aumento en la demanda de la producción de glutatión, y, b) elevación de la proporción nicotinamida adenina dinucleotido deshidrogenasa/ nicotinamida adenina dinucleotido (NADH/NAD⁺) debido al incremento de la oxidación de lípidos. Ambos mecanismos son consistentes con los disturbios metabólicos que se sabe que conducen a la diabetes¹⁵.

El biomarcador L-GPC también ha sido identificado como marcador de RI. Diferente a α -HB, el cual se eleva durante la RI, los niveles de L-GPC disminuyen. L-GPC es una lisofosfololina formada por la acción de la fosfolipasa A2 en el hígado y por la lecitin-

coleciltransferasa en la circulación. Se ha demostrado que LGPC aumenta la secreción de la insulina dependiente de glucosa en las células- β , un efecto que ha sido vinculado al receptor acoplado a proteína G 119 (GPR119). Por lo tanto, este biomarcador se considera negativamente correlacionado con la RI y tolerancia a la glucosa¹⁶.

El ácido oleico se encuentra positivamente correlacionado con un incremento en la lipólisis y la RI. Así como también, el incremento de la insulina es característico de la RI y es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de pre diabetes y diabetes tipo 2. Es importante destacar que estas asociaciones fueron independientes del sexo, la edad y el índice de masa corporal (IMC)²³.

2.2.5 Índice HOMA e índice QUANTOSE.

Diversos modelos se han propuesto y utilizado para simplificar la medición de la sensibilidad a la insulina, entre ellos tenemos a los basados únicamente en los niveles de insulina y glucosa como HOMA, el índice cuantitativo de control de sensibilidad a la insulina (QUICKI), entre otros.

Otros modelos se basan en la prueba de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) y usan varias combinaciones de valores de glucosa e insulina desde el estado de ayuno y durante la CTGO, incluido el índice matsuda e índice de Stumvoll, los cuales requieren múltiples muestras de sangre y no son prácticos para su uso en la atención de la consulta médica. Debido a lo anterior se desarrolló el índice Quantose que es una prueba exacta y de poca complejidad. Jeff Cobb et al., en el 2013 realizaron un estudio para evaluar la precisión del índice Quantose con respecto a otras pruebas para RI, se utilizó un análisis de regresión, donde para índice Quantose se obtuvo un valor de $r = 0.615$, que es significativamente mejor el índice HOMA con una $r = 0.489$ (Tabla 3)¹⁷.

Variable	Correlation	95% CI, lower limit	95% CI, upper limit	p value versus M^Q
$\ln(M^Q)$	0.615	0.548	0.673	—
$-1 \cdot \ln(\text{HOMA-IR})$	0.489	0.409	0.562	1.002E-6
$-1 \cdot \ln(\text{fasting insulin})$	0.500	0.420	0.571	4.449E-6
$-1 \cdot \ln(\text{fasting glucose})$	0.143	0.044	0.240	1.076E-19
$-1 \cdot \ln(\text{BMI})$	0.522	0.445	0.592	0.0072
$\ln(\text{OGIS})$	0.510	0.428	0.583	0.0049

CI, confidence interval.
^a The correlation of test M^Q predictions was evaluated with the correlation of the other four variables. The Hotelling-Williams test was performed for each of these using the "r.test" function from the "psych" package in R.²⁸ One-sided tests were performed in order to evaluate if the correlation of calculated M is higher than the other correlation. The HOMA-IR was evaluated as fasting glucose x fasting insulin x constant. Oral glucose insulin sensitivity was calculated from data taken in the initial OGTT ($n = 352$).

Tabla 3. Evaluación de los diferentes índices para la RI.

Para la comparación de la predicción de la resistencia a la insulina entre ambas pruebas se utilizó el área bajo la curva como evaluación de la capacidad de la prueba para predecir RI. El área bajo la curva obtenido para índice Quantose fue de 0.79. esto es mejor que el área bajo la curva obtenido para índice HOMA (Tabla 4)¹⁷.

Variable	AUC	95% CI, lower limit	95% CI, upper limit	p value versus M^Q
M^Q	0.794	0.746	0.843	—
HOMA-IR	0.725	0.669	0.782	9.87E-05
Fasting insulin	0.736	0.680	0.791	0.0007
Fasting glucose	0.548	0.486	0.611	1.77E-14
BMI	0.754	0.702	0.806	0.0671
OGIS	0.731	0.672	0.790	0.012

CI, confidence interval.
^a Areas under the curve for predicting IR, as defined by the bottom tertile of M_{wbm} values (<5.703) using the algorithm-derived M^Q from the training set and the other four variables. The AUCs and confidence intervals were computed in R²⁸ from the package "pROC."²⁹ The DeLong method³⁰ was used to construct the 95% confidence intervals. The significance test for comparing the predicted M to the other AUCs was implemented with "roc.test" from the pROC package using the DeLong method with the "paired" option given that these are ROC curves from the same subjects. One-sided tests were performed to test the hypothesis that the AUC is greater for test predicted M. Oral glucose insulin sensitivity was calculated from data taken in the initial OGTT ($n = 352$).

Tabla 4. Predicción de la resistencia a la insulina¹⁷.

En 2018, Ruiz Argüelles A. Et al., realizó un estudio de correlación entre índice Quantose e índice HOMA en pacientes con esclerosis múltiple (EM), quien al comparar la tasa de detección de resistencia a la insulina por el puntaje Quantose (≥ 63) y el índice HOMA (≥ 3.0) en 64 pacientes con EM se identificaron 33 pacientes clasificados con RI por Quantose mientras que 2 de ellos fueron detectados con RI por el índice HOMA por lo que la

correlación de los resultados obtenidos por los dos métodos en estos pacientes fue prácticamente nula³⁰.

2.3 SÍNDROME METABÓLICO.

2.3.1 Definición.

El síndrome metabólico (SM) fue introducido por primera vez en 1923 para definir una agrupación no casual de factores de origen metabólico frecuentemente observados en la práctica clínica. Es una serie de trastornos del metabolismo que se refleja a través de la resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia (concentración baja de HDL y elevación de los triglicéridos), obesidad central o visceral, DM tipo 2, enfermedad cardiovascular acelerada²⁴.

2.3.2 Factores de riesgo.

Sobre peso y obesidad: La adiposidad central es un riesgo clave del síndrome metabólico y la prevalencia del síndrome refleja la marcada relación entre el perímetro abdominal y el aumento de adiposidad, los pacientes con peso normal también puede ser resistentes a la insulina y pueden tener síndrome metabólico, también la enfermedad cardiovascular, el estilo de vida sedentario se relaciona con el aumento del tejido adiposo, colesterol HDL bajo y aumento de triglicéridos, presión sanguínea y glucosa en personas con susceptibilidad genética.

La resistencia a la insulina se va anunciando por la hiperinsulinemia postprandial, seguida por hiperinsulinemia en ayuno y al final por hiperglucemia. Un factor contribuyente temprano al desarrollo de la resistencia a la insulina es una superabundancia de ácidos grasos circulantes, en el hígado los ácidos grasos libres (AGL) incrementan la síntesis de glucosa y triglicéridos, así como la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las alteraciones relacionadas en los lípidos/lipoproteína incluyen un descenso del colesterol de lipoproteína de baja densidad (HDL) y aumento del número de partículas de lipoproteína de

baja densidad (LDL). Los ácidos grasos también reducen la sensibilidad a la insulina en el músculo por que inhiben la captación de glucosa medida por la insulina. Los defectos relacionados incluyen una menor derivación de la glucosa a glucógeno y mayor acumulación de lípido en triglicéridos (TG). El aumento en la glucosa circulante, y en cierta medida de los AGL, aumenta la secreción pancreática de insulina, lo que causa hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia incrementa la reabsorción de sodio y aumenta la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), lo que contribuye a la hipertensión, como quizá lo hagan también las cifras altas de AGL circulantes.

Perímetro abdominal: es un componente importante de los criterios diagnósticos, con el aumento del tejido adiposo visceral, los ácidos grasos derivados de los adipocitos se dirigen al hígado, en contraste, los incrementos de la grasa abdominal en el tejido adiposo subcutáneo libera los productos de la lipólisis a la circulación sistémica y evita los efectos más directos en el metabolismo hepático.

Dislipidemia: un trastorno relevante de las lipoproteínas en el síndrome metabólico es una reducción en el colesterol HDL. Este descenso es consecuencia de los cambios de la composición de la HDL. En presencia de hipertrigliceridemia, el descenso en el contenido de colesterol de HDL es consecuencia del menor contenido de éster de colesterilo en el centro de la lipoproteína, combinado con alteraciones en la transferencia de éster de colesterilo mediada por proteínas en los triglicéridos que hacen que esta partícula sea pequeña y densa.

Intolerancia a la glucosa: Los defectos en la acción de la insulina en el SM altera la supresión de la producción de glucosa en el hígado y riñones, disminuye la captación y el metabolismo de la glucosa en los tejidos sensibles a la insulina.

Hipertensión: La relación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión está bien establecida, en condiciones fisiológicas normales, la insulina es un vasodilatador con efectos secundarios en la reabsorción de sodio en los riñones, sin embargo, en presencia de resistencia a la insulina, el efecto vasodilatador de la insulina se pierde, pero el efecto renal de la reabsorción de sodio se conserva²⁴.

2.3.3 Criterios de clasificación del síndrome metabólico.

En el esfuerzo por introducir el síndrome metabólico (SM) a la práctica clínica, diversas organizaciones han formulado criterios simples para el diagnóstico, prevención y tratamiento del SM (Tabla 5). La primera propuesta vino en 1998 de un grupo de consulta sobre la definición de diabetes para la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este grupo enfatizó la RI como el principal factor de riesgo subyacente y requirió evidencia del mismo. El diagnóstico de SM cuando un paciente exhibiera uno de varios marcadores de resistencia a la insulina más dos factores de riesgo adicionales. Aunque la resistencia a la insulina es difícil de medir directamente en un entorno clínico, se aceptaron varios tipos de evidencia: intolerancia a la glucosa alterada (IGA), glucosa elevada en ayunas (GEA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o la eliminación deficiente de glucosa en condiciones de hiperinsulinemia euglucemia. Los otros factores de riesgo utilizados para el diagnóstico incluyeron obesidad, hipertensión, triglicéridos altos, nivel de HDL bajo o microalbuminuria.

En 1999 el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) propuso una modificación a la propuesta de la OMS. Este grupo usó el SM de RI en lugar de solo SM. Se asumió que la RI es la causa principal y requirieron evidencia para el diagnóstico. Según sus criterios, los niveles de insulina en plasma en el cuartil superior de la población definieron la RI. Una insulina plasmática elevada más otros dos factores (perímetro abdominal, hipertensión, triglicéridos elevados o HDL bajo y glucosa plasmática elevada) constituyeron un diagnóstico del síndrome de resistencia a la insulina. En particular, EGIR se centró más en el perímetro abdominal que la OMS, pero a diferencia de la OMS, excluyó a los pacientes con DM2 de su síndrome porque la resistencia a la insulina se consideraba principalmente como un factor de riesgo para DM.

En 2001, el Panel III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (ATPIII) introdujo los criterios clínicos alternativos para definir el SM y no requirieron demostración de RI *per se*. Se observó que las medidas directas de resistencia a la insulina son laboriosas y no están bien estandarizadas. Además, las medidas menos específicas, como las pruebas de tolerancia a la glucosa, no se utilizan de forma rutinaria en la práctica clínica. El ATPIII reconoció el fenómeno de la agrupación de factores de riesgo metabólico, por lo tanto, no requirieron de un factor único para el diagnóstico, sino que hicieron que 3 de 5 factores de riesgo eran la base para establecer el diagnóstico;

los cuales son perímetro abdominal (relacionada con la RI), triglicéridos elevados, HDL bajo, presión arterial elevada, y GEA. ATP III no tomó ningún factor de riesgo como único para que fuera un requisito para el diagnóstico⁶.

Criterios previos propuestos para el diagnóstico clínico de SM			
Medición clínica	OMS (1998)	EGIR (1999)	ATP III (2001)
Resistencia a la insulina	IGA, GEA, DM2, o sensibilidad a la insulina baja* más dos de los siguientes criterios.	Insulina en plasma >75%, más dos de los siguientes criterios.	Ninguna, pero 3 de los 5 siguientes criterios
Circunferencia de cintura / Peso corporal	Hombres: Relación cintura cadera >0.90; Mujeres: relación cintura cadera >0.85 y/o IMC >30 kg/m ²	Circunferencia de cintura ≥94 cm en hombres o ≥ 80 cm en mujeres	Circunferencia de cintura ≥102 cm en hombres o ≥ 88 cm en mujeres
Lípidos	Triglicéridos ≥150mg/dL y/o HDL-C <35 mg/dL en hombres y <39mg/dL en mujeres	Triglicéridos ≥150mg/dL y/o HDL-C <39 mg/dL en hombres y mujeres	Triglicéridos ≥150mg/dL HDL-C <40mg/dL en hombres o <50mg/dL en mujeres. estar bajo tratamiento para triglicéridos elevados ó Colesterol HDL
Presión sanguínea	≥ 140/90 mmHg	≥140/90 mmHg o hipertensión por RX	≥130 mmHg presión sistólica u ≥85 mmHg de presión sanguínea diastólica, o estar bajo tratamiento anti hipertensivo en pacientes con historia de hipertensión.
Glucosa	IGA, GEA ó DM2	IGA ó GEA (pero no diabetes)	>110 mg/dL (incluyendo diabetes o

			con tratamiento de glucosa elevada).
--	--	--	--------------------------------------

Tabla 5. Criterios previos propuestos para la clasificación clínica del SM. T2DM indica DM tipo 2, IMC, índice de masa corporal. *Sensibilidad a la insulina medida bajo condiciones de hiperinsulinemia euglucemia⁶.

2.3.4 Lupus eritematoso generalizado, resistencia a la insulina y síndrome metabólico

La RI se asocia a un estado proinflamatorio, si bien la insulina posee efectos antiinflamatorios a través de la inhibición de diversos factores de transcripción proinflamatorios, antioxidantes, antitrombóticos y profibrinolíticos. Durante el desarrollo de RI, el evento más importante es la producción de ácidos grasos libres en exceso procedentes sobre todo del tejido adiposo, los cuales inhiben los efectos anti lipolíticos de la insulina, provocan alteraciones en el funcionamiento de los receptores estimulados por insulina y aumentan la producción de glucosa, triglicéridos (TG) y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En el tejido muscular y adiposo se producen alteraciones en la fosforilación oxidativa de las mitocondrias, provocando un descenso de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), por lo que no se aclaran los TG de las VLDL, dando lugar a una acumulación de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL). Además, como las partículas lipoproteínas de alta densidad (HDL) son de menor tamaño, son aclaradas con mayor facilidad, lo que supone una disminución de HDL y de las apo A³.

Se han publicado una serie de artículos con información referentes al SM y a la RI en pacientes con LEG. En 2006 Magadmi et al., evaluaron la resistencia a la insulina en un grupo de mujeres con LEG y las compararon con controles y encontraron que los pacientes con LEG tenían una sensibilidad a la insulina significativamente menor (HOMA $P < 0.01$), pero HOMA no se correlacionó con la actividad de la enfermedad o la terapia con esteroides⁷. Holzinger et al., en 2007 coorelacionaron los índices calculados de resistencia a insulina Quiki y HOMA con la técnica de la pinza para evaluar la resistencia a la insulina, encontrando que los índices no se relacionan con la técnica de la pinza⁹.

Por otra parte, en 2009 un estudio de Argentina por Bellomio V. et al, describió la prevalencia del SM en 147 pacientes con LEG así como los factores asociados, se determinó que al comparar LEG y SM contra los que no tenían SM, no se observaron diferencias significativas, de la misma forma con respecto de la duración de la enfermedad o dosis de prednisona¹¹.

Ruiz Arruza et al, en 2014 encontraron relación de los daños atribuible a los corticosteroides, se estudiaron 230 pacientes, pero solo en dos pacientes se encontró relación con el desarrollo de diabetes mellitus y uno de los dos casos con diabetes fue tratado con prednisona²¹. Fuentes Hernández et al., en 2016 realizaron un estudio de síndrome metabólico en mujeres Mexicanas con Lupus donde evaluaron a 60 sujetos donde encontraron que existe una prevalencia entre el SM y la RI mayor a lo reportado en la literatura²². En 2017 un estudio publicado en México por Batún Garrido, et al, determinaron la frecuencia de síndrome metabólico usando los criterios de ATPIII en una cohorte de pacientes con LEG y su relación con la actividad de la enfermedad, calculada mediante SLEDAI-2K, donde concluyeron que existe frecuencia alta de síndrome metabólico en estas pacientes, la cual se asocia con la actividad de la enfermedad²⁸.

Hasta el momento no se ha podido determinar si el LEG es un factor predisponente para desarrollar RI y SM o si es la presencia de factores de riesgo como la actividad de la enfermedad o la dosis acumulada de prednisona en pacientes con LEG desencadenan la RI y el SM. Por lo anterior en este estudio se propone identificar la RI utilizando 2 índices HOME-IR y QUANTOSE.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica y sistémica, de etiología desconocida que afecta múltiples órganos y sistemas, por la presencia de anticuerpos en la cual durante años se ha estudiado y empleado diversos sistemas para definir el grado de afección del LEG, por lo que se han creado instrumentos para calcular el grado de afección al que se denominó “índice de actividad” que define el grado de afección lúpica en cualquier momento dado.

El uso de prednisona y la actividad de la enfermedad se han asociado al inicio de la RI como un factor de riesgo temprano para el desarrollo de SM, que puede ser detectado antes de causar manifestaciones clínicas o analíticas.

El uso de esteroides en enfermedades autoinmunes se vincula a RI y SM; por lo que, la identificación y el tratamiento de este síndrome en los pacientes con LEG, así como los factores de riesgo relacionados con su aparición tienen un gran impacto en el riesgo del desarrollo de enfermedad cardiovascular, que causa aproximadamente un 25% de muertes en estos pacientes.

4. JUSTIFICACIÓN.

El objetivo principal en el tratamiento de LEG lo constituye el control de la enfermedad; los corticosteroides, antipalúdicos e inmunosupresores, que contribuyen a mejorar su pronóstico, pero su uso prolongado, específicamente la prednisona, se ha asociado al desarrollo de RI, aumento de peso, entre otros. Estudios previos se han enfocado en buscar la relación entre el uso de corticosteroides, RI, síndrome metabólico y actividad de la enfermedad en pacientes con LEG, no hay evidencia si existe una verdadera relación entre los factores descritos por lo que determinar la RI en pacientes con LEG utilizando el índice HOMA y QUANTOSE, permitirá establecer las medidas terapéuticas necesarias y dar una intervención temprana en las pacientes con LEG.

5. HIPÓTESIS.

El índice Quantose permite determinar la RI en pacientes diagnosticados con LEG secundario a la administración de prednisona a los 6, 12 y 24 meses, independientemente de la actividad de la enfermedad y de los factores de riesgo asociados al SM.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL.

- Comparar la resistencia a la insulina utilizando el índice HOMA e índice Quantose en pacientes con lupus eritematoso generalizado.

6.2 OBJETIVOS PARTICULARES.

- Identificar la resistencia a la insulina utilizando el índice HOMA
- Identificar la resistencia a la insulina utilizando el índice QUANTOSE
- Determinar la presencia de síndrome metabólico en pacientes con lupus eritematoso sistémico e identificar factores de riesgo que el paciente con lupus eritematoso presenta para desarrollarlo.
- Determinar la dosis acumulada de prednisona administrada los 6,12 y 24 meses y valorar punto de corte de riesgo.
- Determinar si la actividad de la enfermedad, el síndrome metabólico, la dosis acumulada de prednisona a los 6,12 y 24 meses tienen relación con la RI por índice HOMA e índice QUANTOSE.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Es un estudio transversal analítico observacional de pacientes con LEG

Propósito clínico: Estudio comparativo de prueba de diagnóstico

Población: Pacientes con LEG del Hospital Regional Núm. 36 del IMSS de Puebla y estudiadas en Laboratorios Clínicos de Puebla.

Criterios de Inclusión y exclusión: Las pacientes incluidas fueron mujeres de 22 a 64 años de edad con diagnóstico de LEG que estuviesen tomando prednisona, quienes acudieron a consulta externa de reumatología y que aceptaron participar de manera voluntaria en este estudio. Se excluyeron a las mujeres embarazadas, en lactancia, diabetes y mayores de 64 años.

Variables: RI por índice HOMA, RI por el índice Quantose, dosis acumulada de prednisona a los 6, 12 y 24 meses, actividad de la enfermedad por SLEDAI 2K, clasificación de síndrome metabólico a las pacientes que aceptaron participar en el estudio con la prueba de ATP III para determinar si cursaban o no con SM, determinando perímetro de cintura (≥ 88 cm), triglicéridos en suero (≥ 150 mg/dL), colesterol HDL (< 40 mg/dL), presión sistólica (≥ 130 mmHg) y presión diastólica (≥ 85 mmHg), y glucosa sérica en ayuno (≥ 100 mg/dL).

Dosis acumulada de prednisona: La dosis acumulada de prednisona se calculó mediante la revisión de los expedientes clínicos y el consumo diario de la misma; ésta es prescrita como el tratamiento que se hace desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la última fecha de consulta.

8. PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO

Se tomaron muestras de pacientes en ayuno de 12 horas en tubos al vacío con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), se separó el plasma y se conservó en congelación a -30 °C hasta el momento de su análisis.

La insulina fue medida por el método de quimioluminiscencia en un analizador automatizado Abbott, Architect i2000 (Abbott Laboratories. Abbott Park, Illinois, U.S.A.)

La determinación de α -HB, L-GPC y ácido oleico fueron analizados por cromatografía de líquidos de alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem (UPLC/MS-MS).

La glucosa, colesterol HDL y triglicéridos se analizó en el equipo Unicel DxC 800 de Beckman Coulter, que es un sistema analítico de química general diseñado para la determinación in vitro de una gran variedad de productos químicos generales, fármacos terapéuticos, y otras químicas.

Fórmulas utilizadas para definir HOMA- IR y QUANTOSE

Calculo de índice HOMA se utiliza la fórmula:

$$\text{HOMA IR} = \text{glicemia en ayuno (mg/dL)} \times \text{insulinemia basal (uU/mL)} / 405$$

El punto de corte para resistencia a la insulina es un puntaje mayor ó igual a 3.

Calculo de Índice Quantose

El algoritmo para determinar el índice Quantose es propiedad y la patente esta protegida, los niveles de insulina y los 3 metabolitos: α -HB, L-GPC y ácido oleico son enviados al portal en internet de Metabolon Inc., para la generación del puntaje.

El punto de corte para resistencia a la insulina es un puntaje mayor o igual a 63

Análisis estadístico

Con relación al análisis de datos se efectuó una fase descriptiva empleando promedios y medianas como medidas de tendencia central, así como desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Microsoft Excel y MedCalc® statistical software.

9. RESULTADOS.

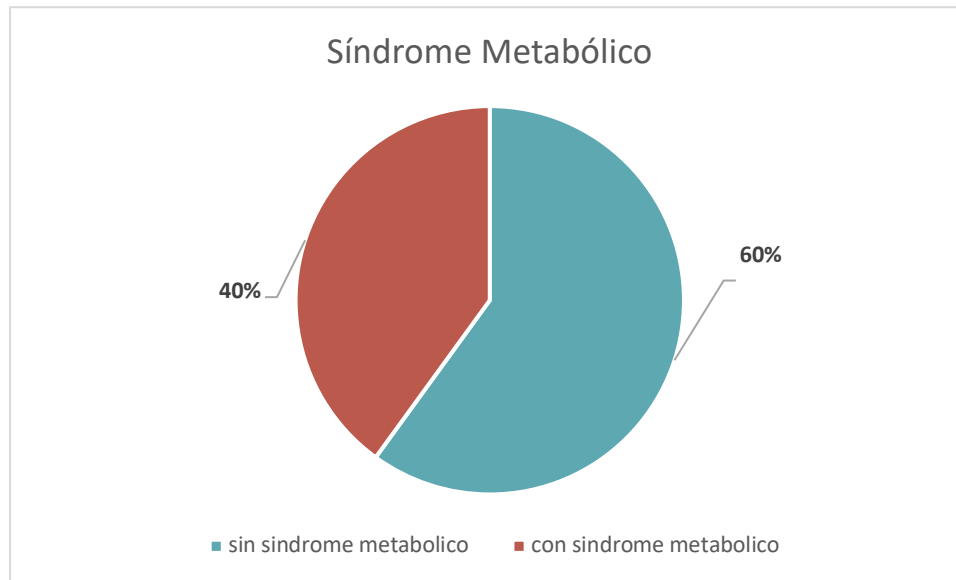
Se estudiaron un total de 70 pacientes del sexo femenino con diagnóstico de LEG de entre 22 y 64 años, dónde la mediana de edad fue de 40 años, en la siguiente tabla se describen las características clínicas y de laboratorio de las pacientes con LEG que se estudiaron.

Variable	Media $\pm$ el error estándar de la media	DE
Indice HOMA (Puntuación)	2.58 $\pm$ 0.25*	2.07**
Quantose (Puntuación)	66.29 $\pm$ 1.95	16.29
Insulina (μ U/mL)	11.23 $\pm$ 0.97	8.09
AHB (μ g/mL)	4.00 $\pm$ 0.22	1.82
LGPC (μ g/mL)	12.49 $\pm$ 0.49	4.08
Acido Oleico (μ g/mL)	48.62 $\pm$ 2.51	21.00
Dosis acumulada de prednisona (gr) 6 meses	1.83 $\pm$ 0.18	1.54
Dosis acumulada de prednisona (gr) 12 meses	3.66 $\pm$ 0.37	3.09
Dosis acumulada de prednisona (gr) 24 meses	7.31 $\pm$ 0.74	6.17
SLEDAI-2K (Puntuación)	1.96 $\pm$ 0.25	2.09

Tabla 6. * Resultados de variables de las 70 pacientes, expresados con la media aritmetica $\pm$ el error estándar de la media y la **desviación estándar.

Prevalencia de síndrome metabólico por CRITERIOS ATPIII

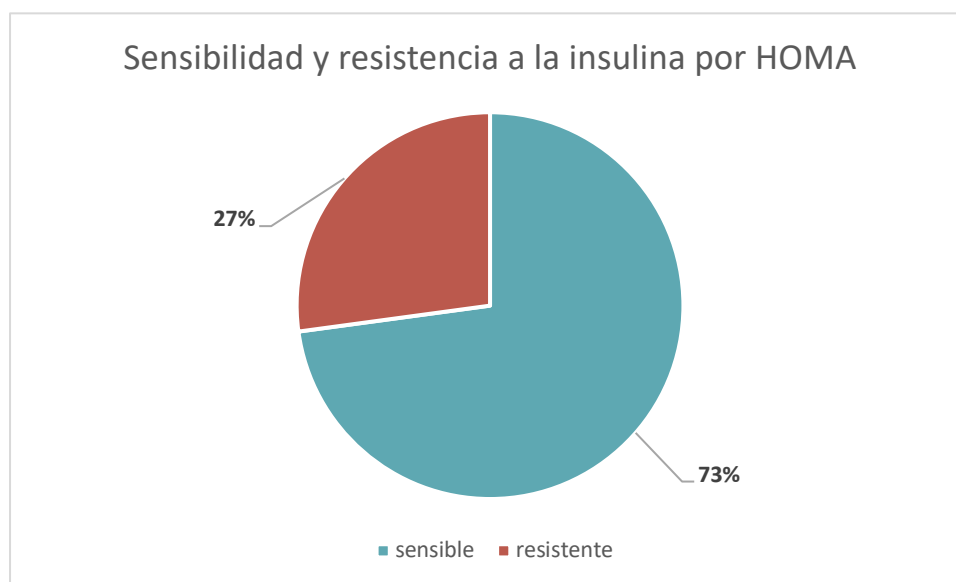
Pacientes clasificadas por ATPIII se utilizó como punto de corte el valor 3 de 5 factores de riesgo para clasificarlos con SM, se encontró que del total se 70 pacientes, 42 pacientes (60%) no tuvieron SM y 28 pacientes (40%) fueron clasificadas son SM (Gráfica 3).



Gráfica 3. Síndrome metabólico por ATPIII ≥ 3 parámetros

Prevalencia de RI por índice HOMA

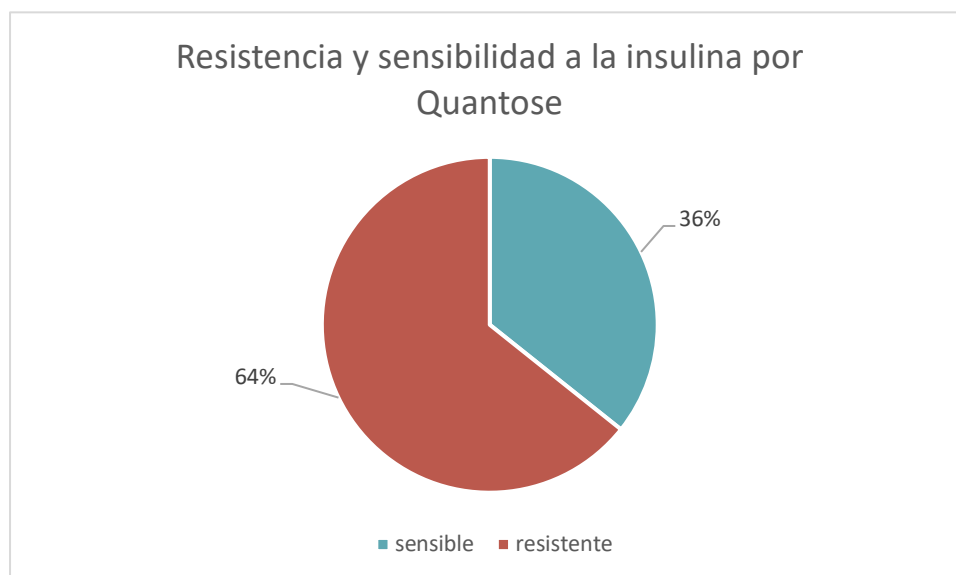
Para separar a las pacientes por índice HOMA se utilizó como punto de corte un valor ≥ 3 para clasificarlos como RI, se encontró que del total de 70 pacientes, 51 pacientes (73%) con una media de $1.68 \pm 0.10^*$ DE: 0.68 fueron sensibles a insulina y 19 pacientes (27%) con una media de 4.99 ± 0.59 DE: 2.58 fueron resistentes a la insulina (Gráfica 1).



Gráfica 1. Resistencia a la insulina por índice HOMA ≥ 3

Prevalencia de RI por índice Quantose

Pacientes clasificadas por índice Quantose se utilizó como punto de corte el valor ≥ 63 para separarlas con RI, se encontró que del total de 70 pacientes, 25 pacientes (36%), una media de 47.68 ± 1.39 * DE: 6.94 fueron sensibles a insulina y 45 pacientes (64%), una media de 76.62 ± 1.36 DE: 9.16 fueron resistentes (Gráfica 2).



Grafica 2. Resistencia a la insulina por índice Quantose ≥ 63

Resistencia a la insulina por índice HOMA, índice Quantose y SM

En la tabla 7 se puede observar a las pacientes catalogadas como sensibles insulina y sin SM y en la tabla 8 se encuentran las pacientes con RI y que presentan SM considerando los puntos de corte antes mencionados.

Del total de 70 pacientes, para resistencia a insulina por índice Quantose se identificaron 45 (64%) pacientes a diferencia de índice HOMA donde solo se detectaron 19 (27%) pacientes, demostrando que índice Quantose detecta RI en pacientes con LEG, antes de presenten RI por índice HOMA.

En las medias obtenidas de las variables de nuestro estudio de las tablas 7 y 8 de las por índice HOMA, Índice Quantose y SM por ATPIII no se encontró una diferencia significativa, todas cumplieron con las características para resistencia a la insulina de HOMA ≥ 3 e índice Quantose ≥ 63 , así como 3 de 5 factores de riesgo para SM.

En el caso de las variables que componen el índice Quantose: Insulina, AHB, LGPC y Ácido oleico para pacientes sin RI y sin SM así como pacientes con RI y con SM, todos los resultados de las variables se encontraron dentro de los valores normales.

Variable	Pacientes por índice HOMA		Pacientes por índice Quantose		Pacientes sin SM por ATPIII	
	Sensibles n= 51 (73%)		Sensibles n= 25 (36%)		Sin SM n=42 (60%)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Índice HOMA (Puntuación)	1.68 $\pm$ 0.10*	0.68*	1.31 $\pm$ 0.10	0.51	1.96 $\pm$ 0.21	1.36
Quantose (Puntuación)	59.76 $\pm$ 1.92	13.73	47.68 $\pm$ 1.39	6.94	62.45 $\pm$ 2.47	15.99
Insulina (μU/mL)	7.83 $\pm$ 0.45	3.22	5.78 $\pm$ 0.37	1.84	9.32 $\pm$ 1	6.48
AHB (μg/mL)	3.59 $\pm$ 0.23	1.63	2.85 $\pm$ 0.20	1.02	4.00 $\pm$ 0.28	1.84
LGPC (μg/mL)	12.42 $\pm$ 0.58	4.12	13.78 $\pm$ 0.73	3.64	12.87 $\pm$ 0.65	4.24
Ácido Oleico (μg/mL)	47.41 $\pm$ 3.03	21.62	41.70 $\pm$ 3.80	19.00	50.50 $\pm$ 3.42	22.14
Dosis acumulada de prednisona (gr) 6 meses	2.01 $\pm$ 0.23	1.64	1.96 $\pm$ 0.35	1.76	1.99 $\pm$ 0.24	1.53
Dosis acumulada de prednisona (gr) 12 meses	4.01 $\pm$ 0.46	3.27	3.92 $\pm$ 0.70	3.51	3.98 $\pm$ 0.47	3.05
Dosis acumulada de prednisona (gr) 24 meses	8.03 $\pm$ 0.92	6.54	7.85 $\pm$ 1.41	7.03	7.96 $\pm$ 0.94	6.11
SLEDAI-2K (Puntuación)	2.12 $\pm$ 0.28	2.03	2.00 $\pm$ 0.39	1.94	1.74 $\pm$ 0.29	1.87

Tabla 7. Clasificación de pacientes sin RI por índice HOMA, índice Quantose y sin SM por ATPIII. * Resultados de variables de las pacientes, expresados con la media aritmetica $\pm$ el error estándar de la media y la desviación estándar.

Variable	Pacientes por índice HOMA		Pacientes por índice Quantose		Pacientes con SM por ATPIII	
	Resistentes n= 19 (27%)*		Resistente n= 45 (64%)		Con SM n= 28 (40%)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Índice HOMA (Puntuación)	4.99 ± 0.59*	2.58	3.28 ± 0.34	2.27	3.50 ± 0.49	2.57
Quantose (Puntuación)	83.79 ± 1.62	7.07	76.62 ± 1.36	9.16	72.04 ± 2.88	15.26
Insulina (µU/mL)	20.35 ± 2.31	10.08	14.26 ± 1.29	8.63	14.09 ± 1.79	9.45
AHB (µg/mL)	5.08 ± 0.44	1.90	4.63 ± 0.28	1.86	4.00 ± 0.35	1.83
LGPC (µg/mL)	12.68 ± 0.94	4.09	11.78 ± 0.62	4.18	11.92 ± 0.72	3.83
Acido Oleico (µg/mL)	51.86 ± 4.46	19.42	52.46 ± 3.17	21.27	45.79 ± 3.63	19.22
Dosis acumulada de prednisona (gr) 6 meses	1.35 ± 0.27	1.17	1.75 ± 0.21	1.43	1.59 ± 0.30	1.56
Dosis acumulada de prednisona (gr) 12 meses	2.69 ± 0.54	2.34	3.51 ± 0.43	2.85	3.17 ± 0.94	3.13
Dosis acumulada de prednisona (gr) 24 meses	5.39 ± 1.07	4.67	7.01 ± 0.85	5.71	6.34 ± 1.18	6.26
SLEDAI-2K (Puntuación)	1.53 ± 0.52	2.25	1.93 ± 0.33	2.19	2.29 ± 0.45	2.37

Tabla 8. Clasificación de pacientes con RI por índice HOMA, índice Quantose y con SM por ATPIII. * Resultados de variables de las pacientes, expresados con la media aritmetica ± el error estándar de la media y la desviación estándar.

RI por índice HOMA, índice Quantose y SM por ATPIII

Como se muestra en la tabla 9, para SM y RI por HOMA, se tienen 35 pacientes que son sensibles a insulina y no tienen síndrome metabólico, es mayor comparado con las 12 pacientes que tienen RI y con SM, sin embargo, se encontró correlación entre ambas ($\chi^2=$

28.99, $p = <0.0001$) y el análisis de la regresión de índice HOMA y los criterios para SM se confirmó que hay una relación significativa entre el SM y RI (Figura 1).

		Síndrome metabólico	
		Sin SM	Con SM
RI por HOMA	Sensible	35	16
	Resistente	7	12

Tabla 9. Asociación de síndrome metabólico e índice HOMA. *RI por Índice HOMA ≥ 3 ; RI por síndrome metabólico ≥ 3 criterios. Coeficiente de contingencia= 0.541, P de Fisher= <0.0001 , Chi2= 28.99

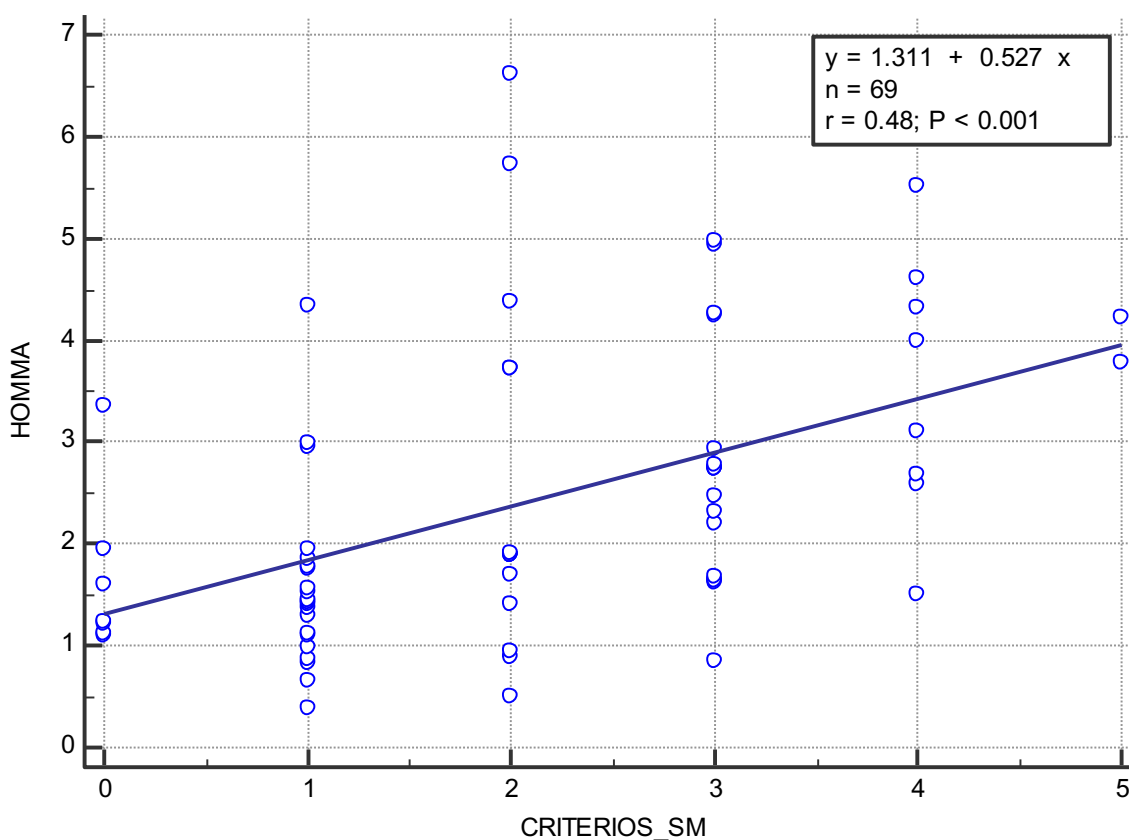


Figura 1. Correlación de índice HOMA con los criterios de para SM por ATPIII en 69 pacientes.

En la tabla 10 para SM y RI por Quantose, se tienen 20 pacientes sensibles a la insulina y sin SM pero tan solo 23 pacientes con RI y con SM y se encontro una correlación entre ambas ($\chi^2 = 16.611$ y $p = <0.0001$). En el analisis de la regresión entre Quantose y los criterios para SM se confirmo que existe una relación significativa (Figura 2).

		Síndrome metabólico	
		Sin SM	Con SM
RI por Quantose	Sensible	20	5
	Resistente	22	23

Tabla 10. Asociación de síndrome metabólico e índice Quantose. * RI por Índice Quantose ≥ 63 ; RI por síndrome metabólico ≥ 3 criterios. Coeficiente de contingencia= 0.395, P de Fisher= <0.0001 , $\chi^2 = 16.611$

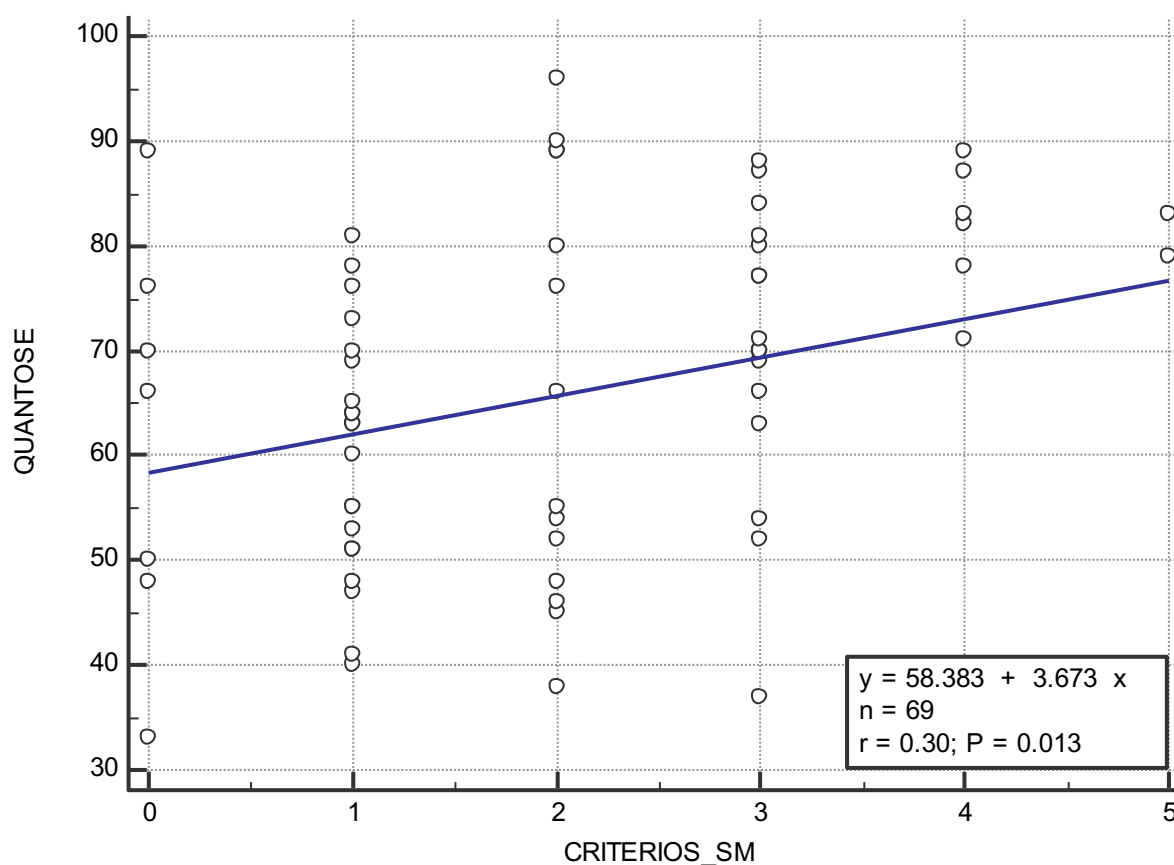


Figura 2. Correlación de índice Quantose con los criterios de para SM por ATPIII en 69 pacientes.

Dosis acumulada de prednisona

Para dosis acumulada de prednisona a los 6, 12 y 24 meses de las 70 pacientes con LEG en la tabla 7 se encontraron medias de la dosis solo un poco mas alta que en las pacientes de la tabla 8. Se realizó un análisis de la dosis de prednisona a los 6 meses con índice HOMA (tabla 11, $\chi^2= 1.312$, $p=0.5188$) y la dosis de prednisona a los 6 meses con índice Quantose (tabla 12, $\chi^2=0.0293$, $p= 0.9855$) donde se observó que no existe una relación.

En las regresiones lineales para la dosis de prednisona con HOMA a los 12 y 24 meses se obtuvo una $p=0.125$ (figuras 3 y 4) y la regresión lineal para la dosis de prednisona con Quantose a los 12 y 24 meses se obtuvo una $p=0.642$ (figuras 5 y 6), mostrando que no presentan asociación estadísticamente significativa.

		Índice HOMA	
		Sensible	Resistente
Dosis de prednisona 6 meses	Dosis $\geq 1.5^*$	45	15
	Dosis menor a 1.5	2	2
	Sin dosis	4	2

Tabla 11. Dosis acumulada de prednisona y RI por índice Quantose. RI por Índice HOMA ≥ 3 ; *Dosis de prednisona en gramos. Coeficiente de contingencia= 0.136, P de Fisher= 0.5188, $\chi^2= 1.312$.

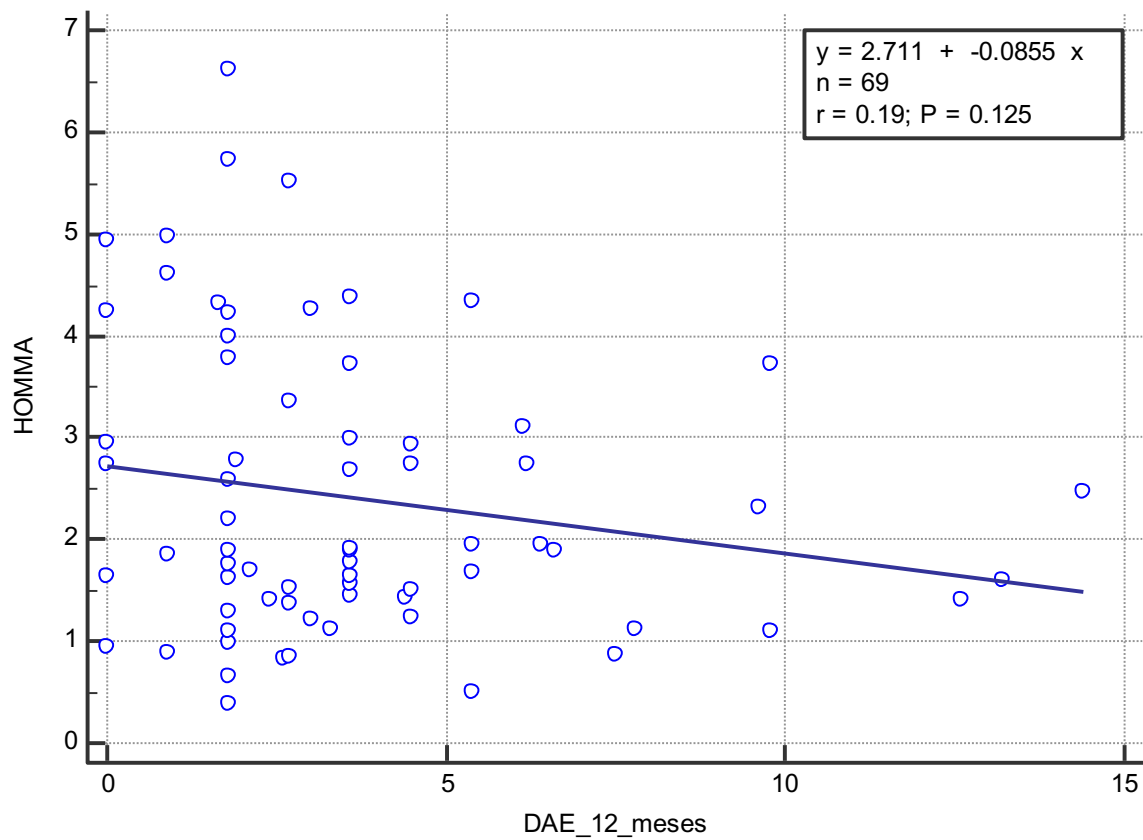


Figura 3. Correlación de índice HOMA con la dosis acumulada de prednisona en 69 pacientes a los 12 meses.

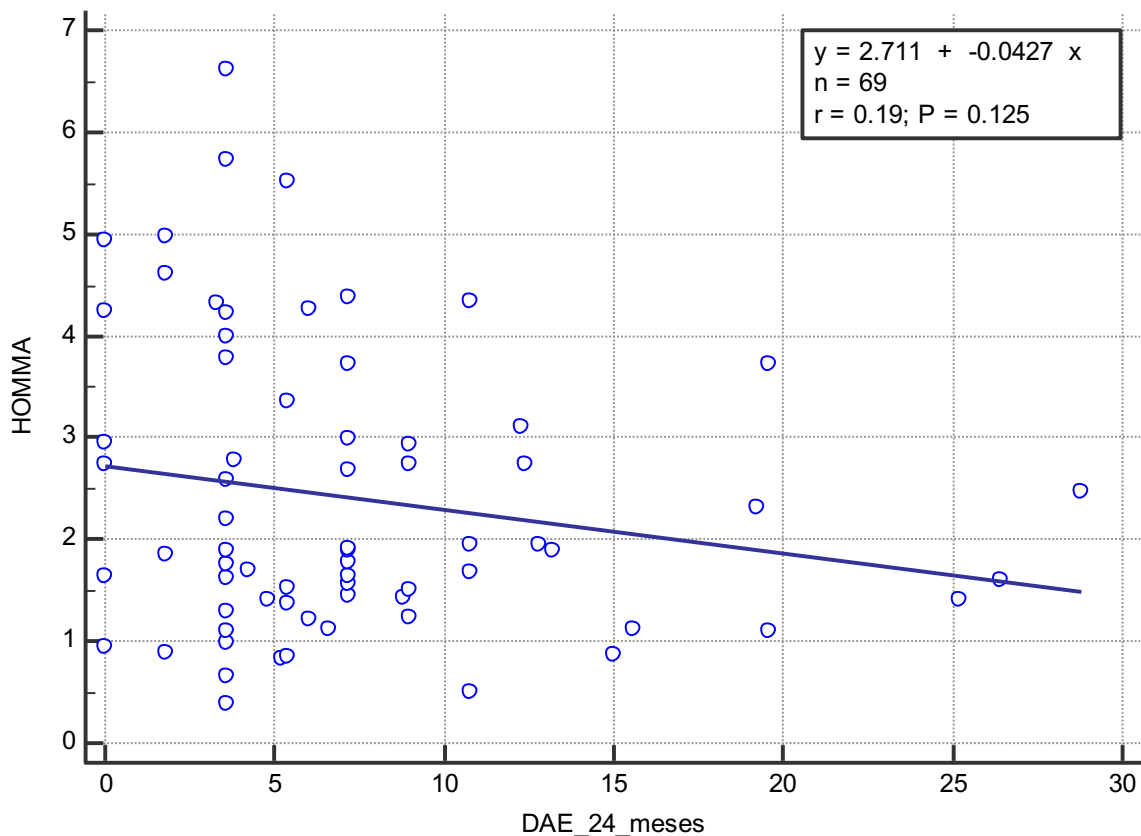


Figura 4. Correlación de índice HOMA con la dosis acumulada de prednisona en 69 pacientes a los 24 meses.

		Índice Quantose	
		Sensible	Resistente
Dosis de prednisona 6 meses	Dosis $\geq 1.5^*$	12	22
	Dosis menor a 1.5	11	19
	Sin dosis	2	4

Tabla 12. Dosis acumulada de prednisona y RI por índice Quantose. RI por Índice Quantose ≥ 63 ; *Dosis de prednisona en gramos. Coeficiente de contingencia= 0.0204, P de Fisher= 0.9855, Chi2= 0.0293.

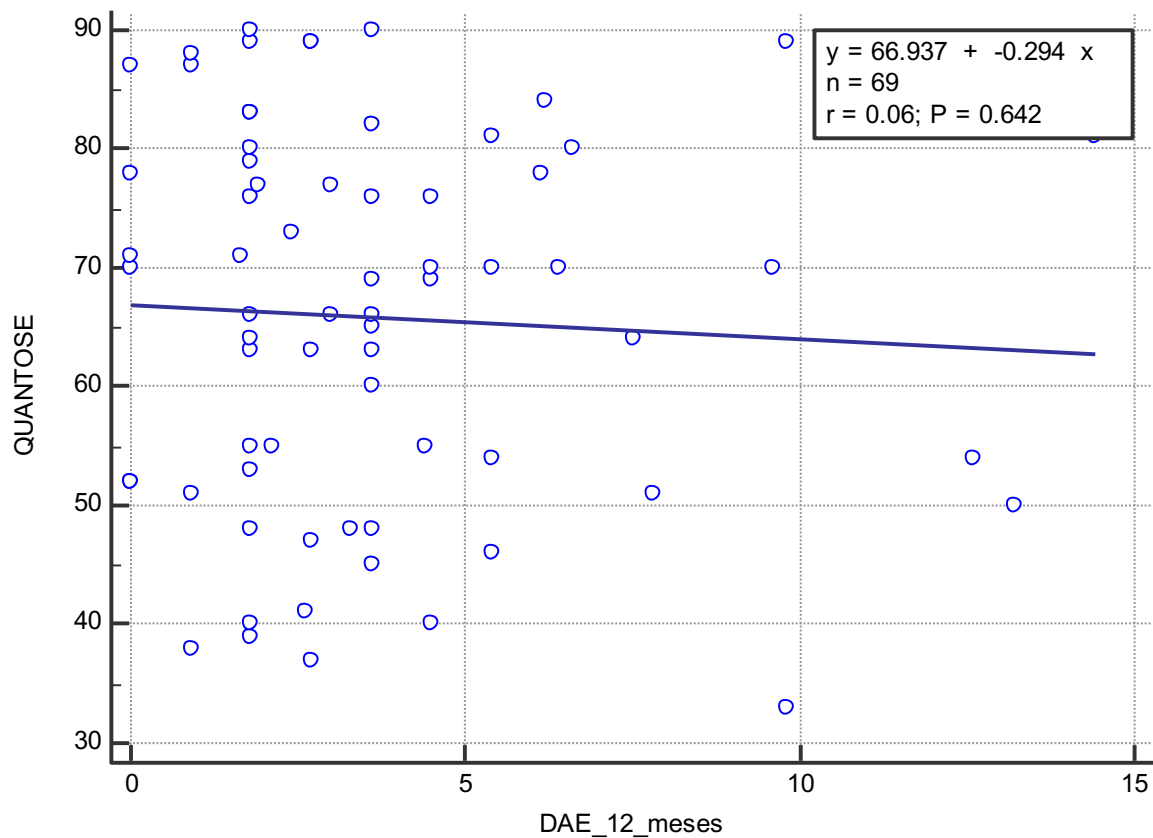


Figura 5. Correlación de índice Quantose con la dosis acumulada de prednisona en 69 pacientes a los 12 meses.

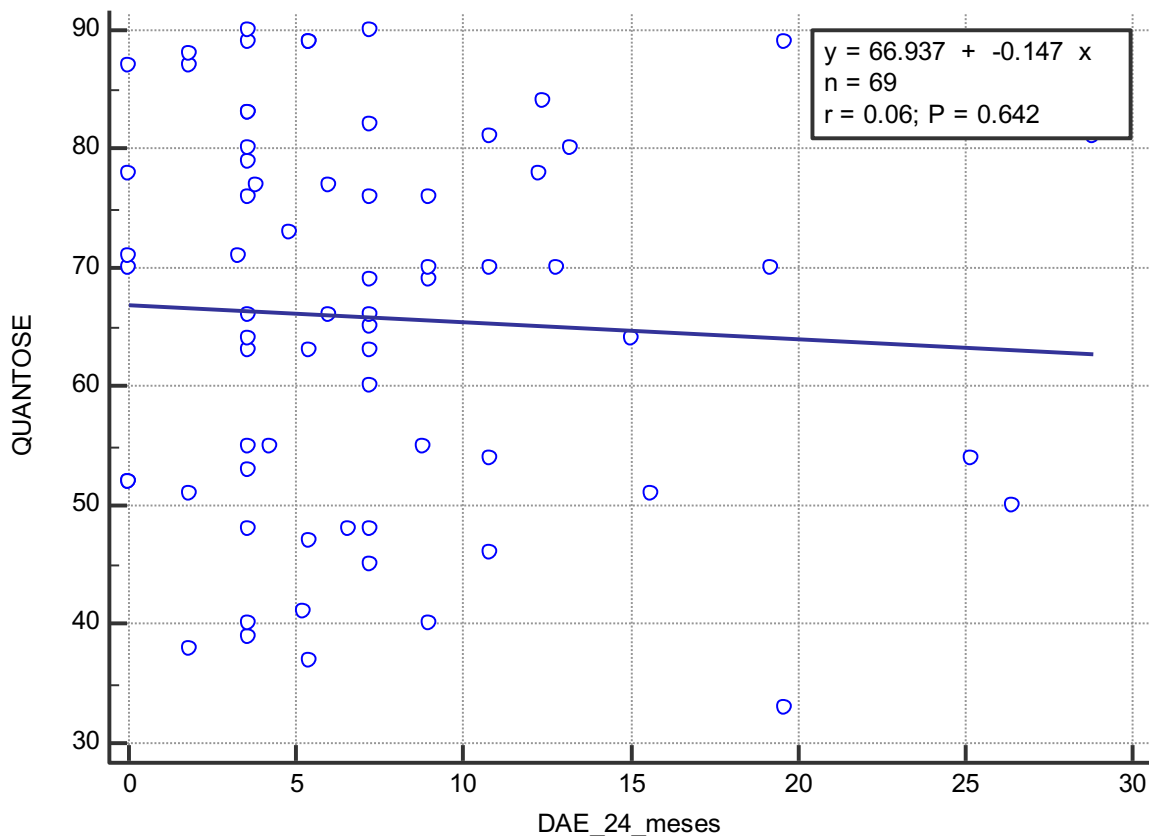


Figura 6. Correlación de índice Quantose con la dosis acumulada de prednisona en 69 pacientes a los 24 meses.

Actividad de la enfermedad por SLEDAI-2K, índice HOMA e índice Quantose.

La actividad de la enfermedad por índice SLEDAI-2K y su relación con la RI por índice HOMA en la tabla 8 la media obtenida fue menor al punto de corte para clasificar a la enfermedad activa, de la misma forma para SLEDAI-2K e índice Quantose.

En cuanto a la asociación de SLEDAI-2K e índice HOMA (tabla 13, $\chi^2=0.075$, $p=0.3946$) y SLEDAI-2K e índice Quantose (tabla 14, $\chi^2=0.0889$, $p=0.7656$) se observó que no hay relación alguna. En este análisis no existe diferencia, biológicamente no hay significancia estadística ya que para la asociación con índice HOMA (tabla 13) solo 5 (7%) de las pacientes con RI tienen actividad de la enfermedad en tanto que 19 (27%) de las pacientes sensibles presentan actividad.

En el caso de índice Quantose (tabla 14) solo (16) 23% de las pacientes con RI tienen actividad de la enfermedad en tanto que 8 (11%) de las pacientes sensibles presentan actividad, a pesar de la no significancia se observa de que la cantidad de pacientes resistentes con enfermedad activa se logra detectar con índice Quantose.

		Índice HOMA	
		Sensible	Resistente
SLEDAI-2K	Inactiva	32	14
	Activa	19	5

Tabla 13. Asociación de la actividad de la enfermedad e índice HOMA. * RI por Índice HOMA ≥ 3 ; Actividad de la enfermedad por SLEDAI-2K ≥ 3 criterios. Coeficiente de contingencia= 0.101, P de Fisher= 0.3946, Chi2= 0.075.

		Índice Quantose	
		Sensible	Resistente
SLEDAI-2K	Inactiva	17	29
	Activa	8	16

Tabla 14. Asociación de la actividad de la enfermedad e índice Quantose. * RI por Índice Quantose ≥ 63 ; Actividad de la enfermedad por SLEDAI-2K ≥ 3 criterios. Coeficiente de contingencia= 0.0356, P de Fisher= 0.7656, Chi2= 0.0889.

10. DISCUSIÓN.

De acuerdo al resultado de nuestro estudio, de 70 pacientes con LEG se encontró que 28 (40%) pacientes presentaron SM, cifra que es muy similar al estudio de Fuentes et al., con 60 pacientes, 26 (43.3%) tuvieron SM, excepto en los trabajos de Magadmi et al., que evaluaron a 61 pacientes donde 11 (18%) tenían SM, en el estudio de Bellomio et al., en pacientes con LEG de Argentina, del total de 147 pacientes, la presencia del SM fue de 28,6%, con Batún et al., se incluyeron 102 pacientes de los que 39% presentaron SM, siendo todos estos porcentajes menores a los de nuestro estudio y el de Fuentes.

También se observó en nuestro estudio que las pacientes con SM ($n=28$) y las que no tenían SM ($n=42$) no tuvieron relación con la actividad de la enfermedad, al comparar nuestro resultado con el estudio Bellomio et al., donde compararon a las pacientes con lupus que tenían SM ($n=41$) y las que no tenían SM ($n=106$), no se observaron diferencias significativas con respecto a la actividad de la enfermedad usando SLEDAI (4 ± 4.7 vs 3.14 ± 4.4 , $P=NS$) y con Fuentes et al., tampoco hubo relación entre la presencia de síndrome metabólico y la actividad o daño de la enfermedad al igual que nuestro estudio. Con Batún et al., se concluyó que la actividad de la enfermedad se asocia independientemente de la aparición de SM y existió una alta frecuencia de SM en las pacientes con LEG.

La dosis acumulada de prednisona en nuestro estudio, las pacientes sin SM tenían una dosis de prednisona solo un poco mas bajas en comparacion con las pacientes que presentaron SM y la asociacion no fue estadisticamente significativa, también se observó que al determinar la dosis acumulada de prednisona a los 6, 12 y 24 meses, no se encontró una asociación al desarrollo de la RI con índice HOMA-IR ($p=0.125$) e índice Quantose ($p=0.642$) para ser tomado como un factor de riesgo asociado. En el estudio de Magadmi et al., no se encontró una asociación significativa entre índice HOMA-IR y la terapia de esteroides relacionada al desarrollo de SM. Sin embargo, con Fuentes et al., en relación con el tratamiento, existió asociación entre el uso acumulado de esteroide y la presencia de SM ($p < 0.042$), en el estudio de Bellomio et al., tampoco se encontró a la prednisona como un factor asociado al SM, a pesar de que las pacientes de ese estudio presentaron una dosis diaria y una dosis acumulativa más alta, totalmente contrario a lo encontrado en el nuestro. Es difícil pensar que la prednisona o los esteroides no sean importantes con respecto a esto, puede ser que la variabilidad interindividual en la respuesta metabólica a

una dosis particular de esteroides sea más importante para determinar los efectos secundarios, pero esto no se explicaría por completo en un estudio transversal como este.

En cuanto a RI en nuestro estudio, al clasificar a las pacientes por índice HOMA-IR y SM se encontró que 12 (17%) a diferencia de índice Quantose donde se encontró una cifra mayor, 23 (33%) pacientes tenían RI y SM, con Fuentes et al., la prevalencia de resistencia a la insulina en la población estudiada fue de 41.7% (25 mujeres) y 14 personas tenían tanto SM como RI, pero en 11 (18.3%) existió RI sin criterios de SM asociado. Podemos pensar que el SM puede relacionarse con la RI con mayor fuerza debido a que la inflamación se relaciona de manera directa con aumento de la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina y la dislipidemia.

Para RI por índice HOMA e índice Quantose en nuestro estudio ambos índices se correlacionaron con SM pero no con la actividad de la enfermedad SLEDAI-2K y al igual que con Bellomio et al., donde tampoco se obtuvieron diferencias significativas al comparar índice HOMA con la actividad de la enfermedad con SLEDAI-2K, a pesar de que nuestra cohorte de pacientes es similar a la usada en el estudio de Magadmi et al., con este último el índice HOMA no se correlaciona con SM, tampoco con la actividad de la enfermedad. Magadmi et al., sugieren que tal vez la RI en las pacientes con LEG podría estar más relacionado a eventos clínicos ya que se asocia a un aumento de factores pro-coagulantes y pro-inflamatorios.

Holzinger et al., realizaron un estudio de correlación de los índices calculados para la RI de QUIKI e índice HOMA con la técnica de la pinza y concluyeron que aunque QUIKI y HOMA indicaron resistencia a la insulina en los pacientes, no son capaces de cuantificarla confiablemente. Ambos índices no se correlacionaron con el valor de la pinza, por lo que este último sigue siendo el estándar de oro para estimar la RI.

En el estudio de Otten et al., correlacionaron diversas medidas sustituto de la sensibilidad a la insulina con el estudio de la pinza en un metanálisis donde encontraron que con base a ese análisis, recomiendan que la elección primaria del índice sustituto para estimar la sensibilidad a la insulina sea el índice QUICKI por ser fácil de realizar, solo se necesitan muestras de sangre en ayunas y la correlación con el estudio de la pinza es tan fuerte como

la de los índices basados en la curva de tolerancia a la glucosa, ya que la correlación de los diferentes índices con el estudio de la pinza es moderada en el mejor de los casos. Esto nos lleva directamente a consideraciones de costo-beneficio.

Hay varias fuentes de error en las concentraciones de insulina, que forman parte de la mayoría de los índices desarrollados, por ejemplo, los análisis muestran diversos grados de reactividad cruzada por pro insulina y sus productos parcialmente procesados. Si bien esta es una fuente importante de error en un radioinmunoensayo, la reactividad cruzada a la proinsulina es tan baja como 5.3% en los ensayos de insulina. Los ensayos de insulina parecen exhibir mayor variabilidad a niveles bajos de insulina, lo que podría causar coeficientes de correlación más bajos en individuos sanos frente a pacientes con diabetes tipo 2.

El estudio de Cobb et al., se demostró que el estudio de la pinza y el índice Quantose tienen una correlación similar, por esta última razón podemos considerar al índice Quantose como el de elección para la detección de la resistencia a la insulina, si bien, por que no solo utiliza a la insulina como analito para la detección de la RI. Con lo anterior y los resultados obtenidos en nuestro estudio, se observó que índice Quantose es una herramienta mas sensible para la detección de RI de forma temprana y aunque es mas costoso que índice HOMA, es mas sencillo de realizar que el estudio de la pinza y este correlaciona mejor a diferencia de otros índices y herramientas que han sido estudiadas y comparadas.

LIMITANTES DEL ESTUDIO

En este estudio se identificaron las siguientes limitantes:

- 1- como las diferencias en los resultados entre los estudios y nuestro estudio que pueden deberse a los diferentes grupos étnicos, parámetros no considerados y tiempo de evolución que pueden influir cuando se analiza no sólo la prevalencia sino también las características e implicaciones que hasta donde sabemos esto también podría explicar los diferentes hallazgos publicados sobre el SM y la RI en pacientes con LEG. Sin duda se requiere realizar un estudio prospectivo a mediano y largo plazo, de preferencia con un mayor número de pacientes ya que una muestra pequeña de pacientes reduce el poder de detectar alguna asociación y una comparación con población general como control para poder definir, hasta donde sea posible, la contribución y el impacto de la

enfermedad, el tratamiento y los aspectos inherentes de la población estudiada sobre estos trastornos metabólicos y factores de riesgo asociados, como sucedió en el estudio de Ruiz Arruza et al., donde realizaron un estudio de seguimiento en pacientes con LEG durante 5 años del curso de la enfermedad y la administración de prednisona en 230 pacientes, al cuarto año 188 (82%) pacientes habían sido tratadas con prednisona, para el quinto año se encontró que las pacientes con algún daño habían recibido una dosis acumulada de 15.3 g. Como resultado encontraron que 78 (83%) pacientes tuvieron un daño acumulado con mayor riesgo a sufrir daños que aquellos que no tomaron prednisona, concluyendo que con los resultados obtenidos confirmaron que la prednisona está asociada con el daño acumulado en 5 años posteriores al diagnóstico.

11. CONCLUSIONES.

El síndrome metabólico se diagnosticó en 28 (40%) pacientes del total de 70 pacientes del estudio.

La resistencia a la insulina por índice HOMA estuvo presente en 19 (27%) pacientes y la resistencia a la insulina por índice Quantose estuvo presente en 45 (64%) pacientes del total de pacientes que se incluyeron en el estudio.

Los resultados obtenidos de índice Quantose se consideraron mejores al identificar a pacientes con RI que con índice HOMA eran consideradas sensibles, por lo que índice Quantose se recomienda como mejor herramienta diagnóstica.

La dosis acumulada de prednisona a los 6, 12 y 24 meses no se asocio como factor de riesgo para la aparición de RI, SM y con la actividad de la enfermedad por SLEDAI-2K.

El tamaño de la muestra puede ser un factor para no haber encontrado una significancia estadística de nuestros resultados sin embargo si se observa una tendencia al desarrollo de la RI y el SM en las pacientes con LEG.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1 Rosalki SB, Wilkinson JH. Reduction of alpha-ketobutyrate by human serum. *Nature*. 1960; 188:1110–1111
- 2 The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengts, weaknes, and opportunities for improvement (1999).
- 3 Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. Insulin inhibits the proinflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:1419-1422
- 4 Cromatografia de líquidos - espectrometría de masas. 2002, de . Sitio web: <https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/2729/4.pdf?sequence=4&isAllowed=y>
- 5 Systemic lupus erythematosus measures. Ramsey-Goldman R, Isenberg DA. *Arthritis & Rheumatism*. 2003; 49:15, 225-2333.
- 6 Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome, An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement, Scott M. Grundy, et al, 2005, American Heart Association.
- 7 El Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM, Durrington PN, Laing I, Bruce IN.. (2006). Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus.. *Journal of Rheumatology*, 33, 50-56.
- 8 Lenz EM & Wilson ID 2007 Analytical strategies in metabolomics. *Journal of Proteome Research*. 6:443–458.
- 9 Holzinger, U., Kitzberger, R., Fuhrmann, V., Funk, G.-C., Madl, C, Ratheiser, K. (2007). Correlation of calculated indices of insulin resistance (QUICKI and HOMA) with the euglycaemic hyperinsulinaemic clamp technique for evaluating insulin resistance in critically ill patients. *European Journal of Anaesthesiology*, 24, 966-970.
- 10 José A. Gómez-Puerta, Ricard Cervera. (Abril 2008). Lupus eritematoso sistémico. *La clínica y el laboratorio*, Volumen 14, 211-223.
- 11 Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Berman A, Sueldo R, Berman H et al. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009; 18:1019-1025

- 12 Azucena Martínez Basila, Jorge Maldonado Hernández, Mardia López Alarcón. (2011). Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Boletín Medico Hospital Infantil México*, Vol. 68, 397-404.
- 13 Chee-Seng Yee, Vernon T. Farewell, David A. Isenberg, Bridget Griffiths, Lee-Suan Teh, Ian N. Bruce, Yasmeen Ahmad, Anisur Rahman, Athiveeraramapandian Prabu, Mohammed Akil, Neil McHugh, Christopher Edwards, David D'Cruz, Munther A. Khamashta and Caroline Gordon. (2011). Definition of active disease and clinically meaningful change with SLEDAI-2000. Oxford University Press on behalf of The British Society for Rheumatology, Vol. 50, 982-988.
- 14 Dr. Fernando Carrasco N., Nut. José Eduardo Galgani f., Dra. Marcela Reyes j. (2013). Síndrome de resistencia a la insulina. Estudio y manejo. *Med. Clin. Condes*, vol. 5, 827-837.)
- 15 Ferrannini E, Natali A, Camastra S, Nannipieri M, Andrea Mari, Klaus-Peter A, et al. Early Metabolic Markers of the Development of Dysglycemia and Type 2 Diabetes and Their Physiological Significance. *Diabetes*. 2013; (62):1730-1737
- 16 Cobb J., Gall W., Adam K.P., Nakhle P., Button E., Hathorn J., Lawton K., Milburn M., Perichon R., Mitchell M., Natali A., Ferrannini E. A novel fasting blood test for insulin resistance and prediabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(1):100-110)
- 17 Jeff Cobb, Ph.D., Walter Gall, Ph.D., Klaus-Peter Adam, Ph.D., Pamela Nakhle, Ph.D., Eric Button, M.Sc., M.B.A., James Hathorn, J.D., M.B.A., Kay Lawton, Ph.D., Michael Milburn, Ph.D., Regis Perichon, Ph.D., Matthew Mitchell, Ph.D., Andrea Natali, M.D., and Ele Ferrannini, M.D. (2013). A Novel Fasting Blood Test for Insulin Resistance and Prediabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 7, 100-110.
- 18 Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med*.2014;43.
- 19 Isabel Castrejón, Iñigo Rúa-Figueroa, María Piedad Rosario y Loreto Carmona . (2014). Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura. *Reumatología Clínica*, Vol. 10, 309-320.
- 20 Julia Otten, Bo Ahrén & Tommy Olsson . (2014). Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic–euglycaemic clamp: a meta-analysis. *Diabetologia*, 57, 1781–1788.
- 21 Ioana Ruiz-Arruza, Amaia Ugarte, Ivan Cabezas-Rodriguez, Jose-Alejandro Medina, Miguel-Angel Moran, Guillermo Ruiz-Irastorza. (2014). Glucocorticoids and

- irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 53(8), 1470–1476.
- 22 Mónica Nancy Fuentes Hernández, Lilia Andrade Ortega, Fedra Irazoque Palazuelos. (2016). Síndrome metabólico en mujeres mexicanas con lupus eritematoso sistémico. *Anales Médicos, Asociación Médica Centro Médico ABC*, Vol. 61, 166-172.
 - 23 Guasch-Ferré M, Hruby A, Toledo E, Clish C.B, Martínez-González M.A, Salas-Salvadó J, Hu F.B. Metabolomics in Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2016; 39:833–846 DOI: 10.2337/dc15-2251
 - 24 Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier, Robert F. Kushner, Alvin C. Powers, Philip E. Cryer, Stephen N. Davis, Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs, Robert H. Eckel.. (2016). Obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico. En Harrison, principios de medicina interna 19ª edición(2392- 2449). Estados Unidos de America : Mc Graw Hill.
 - 25 M. Galindo, R.A. Molina y J.L. Pablos Álvarez. (2017). Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Medicine*, Vol. 12, 1429-1439.
 - 26 Reyes-Muñoz E, Martínez-Herrera EM, Ortega-González C, Arce-Sánchez L, Ávila-Carrasco A, Zamora-Escudero R. (Mayo 2017). Valores HOMA-IR y QUICKI. *Ginecología y Obstetricia Mex.*, Vol. 85, 306-313
 - 27 Technical Information Guide QUANTOSE IR. 2017, de Metabolon Sitio web: <https://www.metabolon.com/who-we-serve/clinical-consumer-applications/adult-screening/quantose-ir>
 - 28 Batún-Garrido JAJ, García-Padrón OA, Hernández-Núñez E, Olán F, Salas- Magaña M. (2017). Síndrome metabólico y actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Medicina Interna México*, 33(4), 443-451.
 - 29 Ranganath Muniyappa, M.D., Ph.D. and Ritu Madan, MBBS, MD.. (July 10, 2018.). Assessing Insulin Sensitivity and Resistance in Humans. 2020, de PubMed Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278954>
 - 30 Alejandro Ruiz-Argüelles , Mariana A M«endez-Huerta , Claudia D Lozano , Guillermo J Ruiz-Argüelles. (2018). Metabolomic profile of insulin resistance in patients with multiple sclerosis is associated to the severity of the disease. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, Vol. 25, 316-321.
 - 31 Ismael San Mauro-Martin, Sara López-Oliva, Elena Garicano-Vilar, Belén García-de Angulo, Javier Andrés Blumenfeld-Olivares. (2019). Detección de la alteración del

metabolismo glucídico y resistencia a la insulina en una muestra piloto infantil:
Aproximación metabolómica. Universidad y Salud, Vol. 21, 191-197