



*Prolactina, glicemia y perfil lipídico asociados a adultos con enfermedades metabólicas del IESS Nueva Loja, año 2023*

*Prolactin, glycemia and lipid profile associated with adults with metabolic diseases from the IESS Nueva Loja, year 2023*

*Prolactina, glicemia e perfil lipídico associados a adultos com doenças metabólicas do IESS Nueva Loja, ano 2023*

Janneth Maricruz González-Paredes <sup>I</sup>  
[gonzalez-janneth0701@unesum.edu.ec](mailto:gonzalez-janneth0701@unesum.edu.ec)  
<https://orcid.org/0009-0007-5114-8768>

Silvana Noelia Campozano-Pin <sup>II</sup>  
[Silvana.campozano@unesum.edu.ec](mailto:Silvana.campozano@unesum.edu.ec)  
<https://orcid.org/0000-0001-7377-2720>

**Correspondencia:** [gonzalez-janneth0701@unesum.edu.ec](mailto:gonzalez-janneth0701@unesum.edu.ec)

Ciencias de la Salud  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 02 de noviembre de 2024 \* **Aceptado:** 12 de diciembre de 2024 \* **Publicado:** 15 de enero de 2025

- I. Lic. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Manabí, Ecuador.
- II. Lic. Mg. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Manabí, Ecuador.

## Resumen

En los últimos años, se ha puesto de manifiesto el papel metabólico de la prolactina. Razón por la cual el objetivo fue analizar concentraciones de prolactina, glicemia y perfil lipídico en adultos con enfermedades metabólicas del IESS Nueva Loja en el año 2023. Se realizó un estudio observacional, de tipo analítico, transversal y retrospectivo. La muestra correspondió a 231 pacientes con enfermedades metabólicas, seleccionados bajo criterios de inclusión y exclusión, con  $48 \pm 12$  años de edad. Se observaron concentraciones significativamente altas ( $p < 0,001$ ) de colesterol, triglicéridos y LDL-C; mientras que los de HDL-C estuvieron marcadamente bajos al compararlos con sus respectivos niveles normales o dentro del rango de referencia. La frecuencia de estas alteraciones se encontró en más del 50% de los pacientes seleccionados, llegando a alcanzar 81,4% en LDL-C. También, se observó una diferencia significativa en los niveles de glicemia alterados con respecto al grupo normal o basal con una frecuencia de 32,9%. El 89,6% de los pacientes presentaron valores altos de prolactina, alcanzando niveles promedios de  $419 \pm 466$  ng/mL, significativamente más altas ( $p < 0,0001$ ) que el grupo con concentraciones dentro del rango de referencia ( $17 \pm 6,7$  ng/mL). Se encontró una asociación significativa ( $p < 0,001$ ) entre los valores alterados de los componentes del perfil lipídico y de glicemia con hiperprolactinemia. Se demuestra que la prolactina alta está asociada a alteraciones en el perfil lipídico y la glicemia en pacientes con enfermedades metabólicas, lo que confirma que aporta una nueva evidencia al papel de la prolactina en el aumento de la resistencia tisular a la insulina y la homeostasis metabólica en el tejido adiposo en un grupo poblacional ecuatoriano.

**Palabras clave:** glucemia basal; lípidos; hiperprolactinemia; trastornos metabólicos.

## Abstract

In recent years, the metabolic role of prolactin has become clear. Reason why the objective was to analyze prolactin concentrations, glycemia and lipid profile in adults with metabolic diseases of the IESS Nueva Loja in the year 2023. An observational, analytical, cross-sectional and retrospective study was carried out. The sample corresponded to 231 patients with metabolic diseases, selected under inclusion and exclusion criteria, with  $48 \pm 12$  years of age. Significantly high concentrations ( $p < 0.001$ ) of cholesterol, triglycerides and LDL-C were observed; while those of HDL-C were markedly low when compared to their respective normal levels or within the

reference range. The frequency of these alterations was found in more than 50% of the selected patients, reaching 81.4% in LDL-C. Also, a significant difference was observed in altered glyceimic levels with respect to the normal or basal group with a frequency of 32.9%. 89.6% of patients had high prolactin values, reaching average levels of  $419\pm 466$  ng/mL, significantly higher ( $p<0.0001$ ) than the group with concentrations within the reference range ( $17\pm 6.7$  ng/mL). A significant association ( $p<0.001$ ) was found between the altered values of the components of the lipid profile and glyceimic with hyperprolactinemia. It is shown that high prolactin is associated with alterations in the lipid profile and glyceimic in patients with metabolic diseases, confirming that it provides new evidence for the role of prolactin in increasing tissue resistance to insulin and metabolic homeostasis. in adipose tissue in an Ecuadorian population group.

**Keywords:** basal glyceimic; lipids; hyperprolactinemia; metabolic disorders.

## Resumo

Nos últimos anos, o papel metabólico da prolactina tornou-se claro. Por isso, objetivou-se analisar as concentrações de prolactina, glicemia e perfil lipídico em adultos com doenças metabólicas no IESS Nueva Loja em 2023. Foi realizado um estudo observacional, analítico, transversal e retrospectivo. A amostra correspondeu a 231 pacientes com doenças metabólicas, selecionados sob critérios de inclusão e exclusão, com idade de  $48\pm 12$  anos. Foram observadas concentrações significativamente elevadas ( $p<0,001$ ) de colesterol, triglicerídeos e LDL-C; enquanto os de HDL-C foram acentuadamente baixos quando comparados aos seus respectivos níveis normais ou dentro da faixa de referência. A frequência dessas alterações foi encontrada em mais de 50% dos pacientes selecionados, chegando a 81,4% no LDL-C. Além disso, foi observada diferença significativa nos níveis glicêmicos alterados em relação ao grupo normal ou basal com frequência de 32,9%. 89,6% dos pacientes apresentaram valores elevados de prolactina, atingindo níveis médios de  $419\pm 466$  ng/mL, significativamente maiores ( $p<0,0001$ ) do que o grupo com concentrações dentro da faixa de referência ( $17\pm 6,7$  ng/mL). Foi encontrada associação significativa ( $p<0,001$ ) entre os valores alterados dos componentes do perfil lipídico e da glicemia com a hiperprolactinemia. É demonstrado que a prolactina elevada está associada a alterações no perfil lipídico e na glicemia em pacientes com doenças metabólicas, confirmando que fornece novas evidências para o papel da prolactina no aumento da resistência tecidual à insulina e na homeostase metabólica no tecido adiposo em uma população equatoriana. grupo.

**Palavras-chave:** glicemia basal; lípidios; hiperprolactinemia; distúrbios metabólicos.

## **Introducción**

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica que se sintetiza y secreta principalmente por las células lactotrofas de la glándula pituitaria anterior. En los humanos, la PRL se sintetiza en la hipófisis anterior, pero también en el hipotálamo, la decidua, el endometrio, la mama, la próstata, los linfocitos, los leucocitos y los adipocitos (1). El conocido papel atribuido a la PRL es el de activar la diferenciación y proliferación de las células mamarias necesarias para la lactancia. Sin embargo, como el receptor de prolactina (PRLR) se expresa en diversos tejidos y células (incluidos los islotes pancreáticos, los adipocitos, el endometrio y la próstata), el PRL también modula y regula muchos otros procesos fisiológicos, incluidos el metabolismo, el crecimiento, la reproducción, la regulación inmune, la angiogénesis y osmorregulación (2).

Las enfermedades metabólicas (EM) constituyen la principal causa de muerte en todo el mundo, y su prevalencia global ha aumentado cada año. Existen factores de riesgo tradicionales y establecidos para la EM, como la hipertensión arterial sistémica (HTA), dislipidemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina (RI), hiperglucemia y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), y obesidad. La HTA es un trastorno asociado a la RI, al síndrome metabólico (SM) y a las alteraciones del metabolismo glucídico. Existen estudios que asocian la PRL con la RI, hiperglucemia y sobrepeso, lo que contribuye indirectamente al riesgo de EM (3). Además de actuar como hormona endocrina, la PRL también funciona como adipocina y actúa sobre los adipocitos modulando el metabolismo de los lípidos y la inflamación (4, 5).

Las EM representa un grupo de alteraciones que elevan el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), accidente cerebrovascular y DMT2, y consiste en presión arterial alta, hiperglucemia, obesidad abdominal y niveles anormales de colesterol (CT) y triglicéridos (TG) (6). Los niveles moderadamente altos de PRL se asocian con una menor prevalencia de EM en niños (7) y en pacientes adultos que padecen ciertas afecciones, como síndrome de ovario poliquístico (SOP) en mujeres y disfunción sexual (DS) en hombres (8). Cuando solo se evalúa la dislipidemia, se produce una asociación inversa entre los niveles de PRL y los niveles de CT, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y TG (9).

La DMT2 tiene una frecuencia creciente en todo el mundo. Se estima que la prevalencia mundial en el 2019 fue de 463 millones, aumentando a 578 millones en el 2030 y a 700 millones en el 2045

(10). En Ecuador, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), para el año 2021 la DMT2 fue la tercera causa de muerte en el país (11). Las estadísticas de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) (12), evidenciaron una prevalencia de DMT2 en la población ecuatoriana de 10 a 59 años de 1,7%, con aumento a partir de los 30 años y al alcanzar los 50 años, uno de cada diez ecuatorianos tendría la posibilidad de desarrollar DM. Así mismo, 1 de cada 5 ecuatorianos de 18 a 69 años tiene HTA, de ellos aproximadamente el 45% desconoce que padece esta enfermedad. En un estudio previo con 2298 participantes, la prevalencia de DM fue del 16,7% en adultos mayores (13).

Las dislipidemias, principalmente como TG elevados y niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), se encuentra entre las características básicas de las condiciones asociadas con la RI (14). Las EM derivadas de la dislipidemia en Ecuador son un motivo frecuente de consulta, y representan uno de los mayores indicadores de muerte en poblaciones vulnerables con prevalencia de dislipidemias mixtas del 13,6% entre los hombres de 45-54 años y 19,3% en mujeres de 55-64 años (15). También en adultos jóvenes y medios donde se ha reportado hasta un 30% en los habitantes de la zona sur de Manabí (16). Por lo tanto, es fundamental identificar una alternativa para la detección temprana de EM.

No se encontraron antecedentes sobre la asociación entre PRL y alteraciones metabólicas en poblaciones ecuatorianas, con EM, lo que evidencia extensivamente la relevancia científica y justifican la valoración retrospectiva en esta población donde se plantea analizar la asociación entre concentraciones de prolactina, glucemia y perfil lipídico en adultos con enfermedades metabólicas atendidos en el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de Nueva Loja (IESS) durante el año 2023.

### **Situación problemática**

Definir el papel de la PRL en el metabolismo ha sido un desafío debido a hallazgos contrastantes que demuestran efectos positivos y negativos de la PRL en la homeostasis metabólica (1). Los niveles bajos y muy altos de PRL son perjudiciales para el metabolismo, mientras que los niveles medios y moderadamente altos suelen ser beneficiosos. El diagnóstico de hiperprolactinemia se define cuando una sola medición de PRL sérica está por encima del límite superior de lo normal, si no hubo estrés excesivo por venopunción y existen varias causas como fisiológicas (embarazo y lactancia), farmacológicas (antipsicóticos), hipotiroidismo, insuficiencia renal o hepática y tumores hipofisarios. Los datos que asocian la hiperprolactinemia con obesidad, SM, DM y el riesgo

cardiometabólico, plantean la interrogante de si los niveles séricos de PRL deben ser siempre normalizados (17).

Además, existen estudios de casos y controles, cohortes y poblacionales que evalúan la PRL con EM y los resultados son controversiales. Asimismo, se requiere la acción de la PRL para hacer frente a los desafíos metabólicos del embarazo, un estado caracterizado por hiperfagia, adiposidad excesiva y resistencia fisiológica a la insulina para redirigir los nutrientes hacia el feto (18).

La acción de la PRL es necesaria para mantener la homeostasis metabólica, ya que la ausencia o reducción de la señalización de la PRL debido a la falta de receptores de PRL (PRLR) o niveles bajos de PRL se asocian con alteraciones metabólicas exacerbadas, particularmente en el contexto de un desafío o EM. En humanos, los niveles bajos de PRL se asocian con una mayor prevalencia de EM. Por el contrario, los pacientes con sobrepeso y obesidad que tienen niveles elevados de PRL muestran mejores perfiles metabólicos que los pacientes con IMC equivalente con valores más bajos de PRL, lo que implica que la PRL elevada es un mecanismo que se ocupa del desafío metabólico en el organismo (2).

Los niveles bajos de PRL se asocian con una mayor prevalencia de DMT2, RI, intolerancia a la glucosa, alteraciones de glucosa en ayunas (AGA), SM, disfunción del tejido adiposo (TA), disfunción de las células  $\beta$ , enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), y eventos cardiovasculares, mientras que los niveles moderadamente altos de PRL se correlacionan con la protección metabólica en todos estos casos (19). Los niveles de PRL moderadamente altos (16 a 35  $\mu\text{g/l}$ ) se asocian con una menor prevalencia de DMT2 e incluso predicen una incidencia reducida 10 años después (20). Las concentraciones de PRL se correlacionaron con una menor incidencia o prevalencia de DMT2 (21, 22), mientras que niveles de PRL están inversamente relacionados con AGA y con la hemoglobina glicosilada (HbA1c) tanto en hombres como en mujeres (9).

Consistentemente, la PRL sérica alta durante el embarazo predice un menor riesgo de prediabetes/diabetes posparto (23), y en mujeres con diabetes mellitus gestacional (DMG), los niveles más bajos de PRL entre las 6 y 9 semanas posparto se asocian con un mayor riesgo futuro de desarrollar DMT2 en un período de 10 semanas de seguimiento (22). También en pacientes con prolactinoma que se sometieron a cirugía transesfenoidal al disminuir la PRL disminuyó la presión arterial, lo que indica que el manejo de la presión arterial pre y posoperatoria se vuelve esencial (24). La DMT2, la HTA y otras alteraciones metabólicas se derivan de la RI, es decir, la

incapacidad de la insulina para activar una respuesta normal de la insulina en sus células blanco. De igual forma, los niveles de PRL moderadamente elevados se asocian con una mayor sensibilidad a la insulina en hombres (25), mujeres (26) e incluso niños (27).

La RI, el SM y la DMT2 se ha convertido en una pandemia no infecciosa. Actualmente se observa que las tasas son especialmente altas en los Estados Unidos, China y la India. Sin embargo, también hay aumentos significativos en América Latina y otras partes del mundo en desarrollo. Se proyecta que la prevalencia de DM2 aumentará al 9,5% en América Latina para 2030 (28). En el 2018, la DMT2 fue la segunda causa de mortalidad para los ecuatorianos, incluida la segunda causa de muerte para las mujeres y la cuarta causa de muerte para los hombres, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) (12).

En Ecuador, durante los años 2001 al 2016, las tasas mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón e HTA ha incrementado con el aumento gradual de las dislipidemias en esa población. Estos resultados alertan a la población ecuatoriana, e inducen a recomendar acciones e intervenciones hacia hábitos que han probado disminuir el riesgo de mortalidad; estimulan así mismo, a investigaciones donde se profundice en estos hallazgos para encontrar intervenciones eficientes y efectivas, así como factores específicos poblacionales que contribuyan a la toma de decisiones en salud; e invitan a las autoridades sanitarias a enfatizar esfuerzos, replantear estrategias y/o crear nuevas intervenciones en salud que logren disminuir, o al menos estabilizar, esa tendencia creciente (13).

Asimismo, en el país el Ministerio de Salud Pública (MSP), en el marco de la prevención y control de enfermedades no transmisibles como la HTA, DMT2 y la enfermedad renal crónica, presentó el Programa Nacional de Atención Integral de la Diabetes (15), que permitirá identificar los factores de riesgo de esta enfermedad, acceder a tratamientos oportunos, así como el seguimiento y control a los pacientes, disminuyendo las complicaciones como hospitalización y muerte prematura por esta enfermedad y que será aplicado en todo el territorio nacional en el año 2024, por lo que la presente investigación aportará al fortalecimiento de esta iniciativa ministerial.

Las necesidades en investigación expuestas permiten asegurar la relevancia de los objetivos planteados como base esencial de la presente propuesta de investigación que además del interés científico, también aportará al cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) (29); asimismo, se aportaría al fortalecimiento del Plan de Creación de Oportunidades 2021-2025 del Ecuador (30), específicamente en lo que corresponde al eje social en su objetivo 6 donde se

contempla garantizar el derecho a la salud integral, gratuita y de calidad, al reducir mortalidad prematura por diabetes y dislipidemias e HTA y mejorar el manejo de diagnóstico preventivamente. Hasta el momento los resultados de estudios sobre el efecto metabólico de la PRL durante las EM son contradictorios. En un estudio transversal, los niveles de PRL dentro del rango normal se asociaron con valores de presión arterial y rigidez arterial, pero en otro estudio, no hubo diferencias en la presión arterial central y periférica y la rigidez arterial entre pacientes con hiperprolactinemia idiopática y controles (14).

Los mecanismos por los cuales la PRL promueve la homeostasis metabólica implican acciones en diferentes órganos. Una descripción detallada de los niveles de PRL y sus mecanismos celulares y moleculares que median los beneficios metabólicos justifican más investigaciones. Además, es necesaria una evaluación cuidadosa del efecto que esta pueda tener sobre el perfil lipídico y las concentraciones de glicemia en el contexto de las enfermedades metabólicas en adultos, enfoque hacia lo cual está dirigida la presente propuesta de investigación retrospectiva, donde se analizaron los niveles séricos de prolactina, glicemia y perfil lipídico en adultos con enfermedades metabólicas del IESS Nueva Loja atendidos durante en el año 2023, para ello se describieron las concentraciones de CT, TG, HDL-C y LDL-C como componentes del perfil lipídico y de glucemia basal en este grupo de adultos, se identificaron variaciones en las concentraciones de prolactina y se estableció la relación entre las variables.

### **Antecedentes**

Ponce y col. (21) en el 2020 publicaron el estudio sobre los niveles bajos de PRL asociados con hipertrofia de adipocitos viscerales y RI en México. Evaluaron los niveles séricos de PRL, la RI y el SM en hombres y mujeres adultos delgados, con sobrepeso y obesos. Se obtuvieron muestras de suero y tejido adiposo de 40 sujetos para evaluar el índice de resistencia a la insulina con el modelo de homeostasis de evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-IR). Los niveles séricos más bajos de PRL se asociaron con hipertrofia de adipocitos, en la grasa visceral, pero no en la subcutánea y con un HOMA-IR más alto. Concluyen que estos resultados respaldan que los niveles bajos de PRL son marcadores de disfunción de la grasa visceral y RI. Sugieren el valor potencial de los medicamentos que elevan los niveles de PRL para ayudar a mantener la homeostasis metabólica.

Liu y col. (25) en el 2021 publicaron el estudio sobre el aumento de PRL como respuesta adaptativa para proteger contra los trastornos metabólicos en la obesidad en China. Investigaron la relación

entre la PRL circulante y las alteraciones metabólicas en pacientes con sobrepeso/obesidad y el efecto de la pérdida de peso por cirugía bariátrica (CB). Se inscribieron 448 pacientes con sobrepeso/obesidad y 120 controles sanos con peso normal. 156 pacientes obesos se sometieron a CB. Los niveles circulantes de PRL aumentaron significativamente en los grupos con sobrepeso ( $15,27 \pm 9,58 \mu\text{g/L}$ ) y obesidad ( $17,75 \pm 9,15 \mu\text{g/L}$ ) en comparación con el grupo de peso normal ( $13,57 \pm 9,03 \mu\text{g/L}$ ). En conclusión, un aumento del nivel sérico de PRL podría ser una respuesta adaptativa para proteger contra los trastornos metabólicos en la obesidad.

Yang y col. (26) en el año 2021 publicaron el estudio transversal retrospectivo sobre PRL asociada con RI y disfunción de las células beta en mujeres infértiles con síndrome de ovario poliquístico (SOP) en Wenzhou-China. Se incluyeron 792 mujeres con SOP y 700 mujeres infértiles sin SOP. Los niveles de PRL de todos los pacientes estaban en el rango normal. Se midieron parámetros antropométricos, presión arterial, niveles séricos de PRL, y parámetros bioquímicos. Los niveles de PRL sérica se asociaron positivamente con HDL-C y negativamente con la edad, IMC, la circunferencia de la cintura (CC), circunferencia de la cadera (HC), HOMA-IR ( $p < 0,05$ ). Concluyen que los niveles bajos de PRL sérica dentro del rango normal se asocian con una mayor incidencia de resistencia a la insulina y disfunción de las células beta en mujeres infértiles con SOP.

Liu y col. (31) publicaron en el año 2021 el estudio sobre el nivel de PRL circulante que aumenta en la obesidad metabólicamente sana en pacientes chinos. El objetivo fue investigar la asociación entre PRL y alteraciones metabólicas en diferentes fenotipos de obesidad. Se incluyeron 451 participantes, incluidos 351 pacientes obesos y 100 sanos con peso normal, de la misma edad y sexo. En el grupo de obesidad, el 15,1% (53/351) fueron categorizados como 'obesidad metabólicamente saludable (MHO). El grupo MHO grave mostró niveles de PRL significativamente menores que el grupo MHO leve ( $p < 0,05$ ). En conclusión, el grupo MHO tuvo niveles circulantes de PRL significativamente mayores en comparación con los grupos control y obesos, estos hallazgos sugirieron que el aumento de la PRL circulante podría ser una respuesta compensatoria para favorecer el metabolismo energético durante la obesidad.

Zhang y col. (22) en el año 2022 publicaron el estudio prospectivo sobre PRL y metabolismo materno en mujeres con embarazo reciente y DMG en Canadá. Examinaron las relaciones entre la PRL, el riesgo futuro de DM2 y los parámetros clínicos y metabólicos clave. Fue una cohorte de investigación de DMG (el estudio SWIFT) durante 2 años. La disminución de los cuartiles de PRL

se asoció con un mayor riesgo futuro de DMT2 ( $p=0,05$ ). En las mujeres que mantuvieron normoglucemia durante el período de seguimiento de 10 años, una mayor PRL al inicio del estudio se asoció con una mayor sensibilidad a la insulina ( $p=0,038$ ) y HDL-C ( $p=0,01$ ), pero un IMC y leptina más bajos ( $p=0,002$ ). Concluyen que en mujeres con embarazo reciente con DMG, la PRL circulante baja se asocia con parámetros clínicos y metabólicos específicos y metabolitos lipídicos relacionados con un alto riesgo de desarrollar DMT2.

Rassie y col. (24) publicaron en el 2022 la revisión sistemática y metanálisis sobre PRL en relación con la DMG y el riesgo metabólico en el embarazo y el posparto. Exploraron la relación entre la PRL y los resultados metabólicos maternos durante el embarazo y el posparto, particularmente en relación con la DMG. Los estudios elegibles incluyeron mujeres que estaban embarazadas o hasta 12 meses después del parto, que informaron al menos un nivel de PRL sérica materna en relación con resultados metabólicos clave, incluida la DMG, los parámetros glucémicos, la obesidad y el aumento de peso gestacional. El metanálisis no mostró relación entre los niveles de PRL materna y el estado de DMG. Se concluye que la evidencia actual de estudios en humanos no respalda claramente una relación entre la PRL y los parámetros metabólicos durante el embarazo, incluido el estado de DMG.

Macotella y col. (32) en el año 2022 publicaron el artículo de revisión sobre las acciones metabólicas beneficiosas de la PRL. Describen trabajos que respaldan a la PRL como promotor de la homeostasis metabólica en roedores y humanos, niveles de PRL asociados con la protección metabólica y los mecanismos involucrados propuestos. En contraste con los resultados negativos asociados con PRL muy alta ( $>100 \mu\text{g/L}$ ) y muy baja ( $<7 \mu\text{g/L}$ ), los niveles de PRL moderadamente altos, tanto dentro como por encima del rango fisiológico, son beneficiosos para el metabolismo y la salud. Concluyen que las acciones beneficiosas de la PRL pueden explicarse por sus efectos positivos sobre los principales órganos metabólicos (páncreas, hígado, tejido adiposo e hipotálamo). Se discute la posibilidad de utilizar fármacos que eleven la PRL para el tratamiento de EM.

Glezer y col. (33) en el año 2023 publicaron el estudio de revisión sobre la interacción entre la prolactina y la enfermedad cardiovascular (ECV) donde describen que la hiperprolactinemia puede ser causada por varias condiciones y sus efectos sobre el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal se entienden con más detalle. Un estudio reciente mostró una disminución del colesterol total y LDL solo en hombres con prolactinoma tratados con agonistas de la dopamina (DA), lo que respalda los

resultados previos de un estudio poblacional con un mayor riesgo de ECV en hombres portadores de prolactinoma. En conclusión, la hiperprolactinemia parece estar asociada con una función endotelial deteriorada y el tratamiento con DA podría mejorar el riesgo de ECV. Es importante realizar más estudios que evalúen el riesgo de ECV en pacientes hiperprolactinémicos.

Zhang y col. (27) publicaron en el año 2023 el estudio sobre la PRL como un factor clave para la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) en niños obesos en China. Participaron 691 niños obesos y se dividieron en un grupo de NAFLD (n= 366) y un grupo de obesidad simple (SOB) (n= 325) según los resultados de la ecografía hepática. Los niveles de PRL fueron significativamente más bajos en los sujetos con NAFLD que en los sujetos con SOB (mUI/l). La NAFLD se asoció fuertemente con la RI (HOMA-IR) y la PRL, y los niveles más bajos aumentaron el riesgo de NAFLD en todos los terciles de concentración de PRL después del ajuste por factores de confusión. Concluyen que los niveles bajos de PRL sérica se asocian con la presencia de NAFLD; por tanto, el aumento de PRL circulante podría ser una respuesta compensatoria de la obesidad en los niños.

Chien y col. (5) publicaron en el 2023 la revisión sistemática sobre el mecanismo de acción de los agonistas del receptor de dopamina sobre la reducción de la glucosa y sus conexiones con las acciones de la PRL. Esta revisión proporciona una discusión en profundidad sobre el mecanismo de reducción de la glucosa de los agonistas del receptor de dopamina y sobre las diversas acciones de la PRL y la dopamina sobre los objetivos del metabolismo. Describen que varios estudios epidemiológicos demostraron que los niveles de PRL circulante se correlacionaban con una mayor sensibilidad a la insulina, niveles más bajos de glucosa y lípidos y una menor prevalencia de DMT2, SM e HTA. Concluyen que la reducción de la PRL suprime la secreción de insulina y disminuye su sensibilidad. Se espera que los niveles de prolactina afecten la tolerancia a la glucosa.

Sheoran y col. (34) publicaron en el 2023 el estudio observacional transversal de la asociación de los niveles séricos de PRL con la RI en pacientes con DMT2 en la India. El objetivo fue evaluar el papel de la PRL en la homeostasis de la glucosa y su asociación con la RI en pacientes con DMT2. Se incluyeron 100 pacientes (25-60 años) con DMT2. Se recopiló información primaria de datos demográficos, mediciones antropométricas y medidas bioquímicas. Se encontró que la correlación entre el colesterol sérico y la PRL no era estadísticamente significativa ( $p= 0,129$ ) en hombres y significativa ( $p= 0,041$ ) en mujeres. Hubo una relación inversa entre la glucosa plasmática en

ayunas y los niveles séricos de PRL tanto en hombres como en mujeres. Se concluye que los niveles séricos de PRL se correlacionan con un mejor control glucémico.

Zhu y col. (35) en el año 2023 publicaron el estudio sobre la mejora de la respuesta de la secreción de insulina y la función de las células beta correlacionadas con el aumento de los niveles de PRL después de la gastrectomía en manga laparoscópica (LSG) en pacientes chinos con obesidad mórbida y acantosis nigricans (AN). Un total de 138 sujetos con obesidad mórbida sometidos a LSG se clasificaron como obesidad simple sin AN (grupo OB, n=55) y obesidad con AN (grupo AN, n= 83). La PRL sérica disminuyó sustancialmente en el grupo AN que en el grupo OB al inicio del estudio, mientras que aumentó solo en el grupo AN después de la LSG.

Se concluye que los pacientes con obesidad mórbida con AN presentaron retraso respuesta de secreción de insulina, secreción alterada de insulina y disfunción de las células  $\beta$ , que mejoraron significativamente con LSG y podrían beneficiarse de PRL elevada.

Ke y col. (20) publicaron en el año 2024 el estudio retrospectivo sobre los niveles séricos de PRL relacionados positivamente con los índices y trastornos metabólicos en pacientes masculinos obesos de China. El objetivo fue explorar la asociación entre el nivel de PRL y los trastornos metabólicos en pacientes masculinos obesos. Se incluyeron 89 pacientes masculinos obesos. Su edad promedio fue de  $24,5 \pm 9,0$  años y el IMC de  $42,8 \pm 9,1$  kg/m<sup>2</sup>. La mediana de los niveles de PRL fue de 10,0 ng/ml (rango: 3,93-30,1 ng/ml). El 79,0% (49/62) de estos pacientes presentaron NAFLD y el 77,3% (68/88) de ellos fue dislipidemia. Además, el nivel de prolactina sérica se correlacionó positivamente con el IMC, el porcentaje de grasa corporal, ALT y AST. En conclusión, el mayor riesgo de NAFLD y obesidad mórbida en el grupo con alto PRL todavía existía después del ajuste por edad y testosterona.

Cheng y col. (36) en el estudio retrospectivo publicado en el año 2024, sobre alteraciones de la presión arterial (PA) después de la cirugía o el tratamiento farmacológico de prolactinomas, en China. Describen varios subtipos de tumores neuroendocrinos hipofisarios (TNP), que pueden provocar HTA. Se revisaron 162 pacientes con prolactinoma que se sometieron a cirugía transesfenoidal. Se realizaron mediciones de PA 1 día antes y 5 días después de la cirugía. Los datos sugieren que la cirugía puede reducir eficazmente la PA en pacientes con prolactinoma con o sin HTA. El efecto reductor de la PA se asoció significativamente con la edad, el sexo, la duración de la enfermedad, el tamaño del tumor, la invasión, la resistencia a los agonistas de la dopamina,

la recurrencia y los niveles preoperatorios de PRL. Concluyen que, la cirugía puede disminuir la PA en prolactinoma, y se vuelve esencial en fase pre y posoperatoria.

Kastrinakis y col. (37) en el 2024 publicaron el estudio sobre correlación de los niveles séricos de PRL con el riesgo metabólico y cardiovascular en mujeres griegas con SOP. El estudio utilizó resultados secundarios de una base de datos de 247 mujeres con SOP. Se obtuvieron mediciones de PRL, IMC, medidas antropométricas, niveles hormonales, perfil lipídico e insulina. Las mujeres con niveles más altos de PRL ( $>14,9$ ) tenían un IMC y una circunferencia de cintura más bajos, niveles más altos de ciertas hormonas, sensibilidad a la insulina. Los factores asociados con niveles más bajos de PRL incluyeron sobrepeso/obesidad. Concluyen que estos resultados sugieren una correlación entre los niveles séricos de PRL y los factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares en mujeres griegas con SOP.

## **Fundamentos teóricos**

### **Prolactina**

Como hormona secretada por la glándula pituitaria, la prolactina (PRL) desempeña un papel importante en el aumento de la proliferación de células beta, estimulando la secreción de insulina, previniendo las actividades de las caspasas en las vías que causan la apoptosis en los islotes de Langerhans y moderando el sistema inmunológico y la regulación de la sensibilidad de todo el cuerpo a la insulina. Por lo tanto, el nivel de PRL cambia en la DMT2 y se puede concluir que la PRL puede desempeñar un papel importante en los trastornos metabólicos de la glucosa (9). Los niveles séricos bajos de prolactina (PRL) se asocian con intolerancia a la glucosa y DMT2 en adultos, y con SM y obesidad en niños. En roedores obesos, el tratamiento con PRL promueve la sensibilidad a la insulina al mantener la aptitud del tejido adiposo, y la falta de señalización de PRL exagera las alteraciones metabólicas derivadas de la obesidad (21).

Como hormona, la PRL es sintetizada y secretada principalmente por células lactotropas de la glándula pituitaria anterior, las cuales son inhibidas tónicamente por la dopamina hipotalámica. También es secretada por fuentes extrahipofisarias como el tejido adiposo, con acciones autocrinas y paracrinas, desempeñando un doble papel como hormona y citocina. Puede clasificarse según su peso molecular en monomérica, dimérica y macroprolactina, siendo la monomérica la isoforma predominante. Además, la PRL puede ser escindida por proteasas en vasoinhibina, con propiedades antiangiogénicas, siendo un fragmento de 16 kDa relacionado con la miocardiopatía periparto (18).

Manshaei y col. (19) en el año 2019 publicaron el estudio de casos y controles sobre la asociación entre el nivel de prolactina en suero y la DMT2 en Irán. El objetivo fue investigar los niveles séricos de PRL y la DMT2. Se incluyeron 64 mujeres con DMT2 y 70 sanas, cuyo nivel de PRL se midió mediante la técnica de electroquimioluminiscencia. Según los resultados, la concentración de PRL en el suero de las personas afectadas por DMT2 ( $5,32 \pm 0,36$ ) fue significativamente ( $p < 0,05$ ) menor que la del grupo de control ( $18,38 \pm 2,3$ ). Los resultados también mostraron que, en la DMT2, el nivel de PRL cambia de modo que la concentración de PRL en el suero de los pacientes era menor que la de los sanos. En conclusión, la concentración de PRL en sangre puede estar relacionada con la DMT2.

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica llamada así por su papel crucial en la lactancia. Recientemente, la PRL ha sido reconocida como una hormona metabólica que regula el metabolismo energético (16). La prolactina es una hormona multifacética conocida por regular la lactancia. En mujeres con antecedentes de diabetes mellitus gestacional (DMG), la lactancia intensiva se ha asociado con un menor riesgo relativo de DMT2 en el futuro. Sin embargo, no se ha determinado el papel de la prolactina en el desarrollo de la DMT2 y el metabolismo materno en mujeres con un embarazo reciente con DMG (22). La evidencia preclínica sugiere que la prolactina tiene importantes funciones metabólicas durante el embarazo y el posparto, además de acciones lactogénicas (24).

La evidencia experimental sólida sugiere que la prolactina puede mejorar la proliferación de células beta y aumentar la secreción y sensibilidad de la insulina. Además de actuar como hormona endocrina, también funciona como adipocina y actúa sobre los adipocitos para modular la adipogénesis, el metabolismo de los lípidos y la inflamación (5).

La hormona PRL es sintetizada y secretada exclusivamente por los lactotrofos de la glándula pituitaria anterior. La tasa de secreción de prolactina es de aproximadamente 200 a 536 mcg/día/metro cuadrado y la vida media es de 25 a 50 minutos. La prolactina es metabolizada por el hígado (75%) y el riñón (25%). El nivel basal de prolactina en mujeres es de 13 ng/ml en promedio y en hombres de 5 ng/ml. El límite superior normal del nivel sérico de prolactina en la mayoría de los laboratorios es de 15 a 20 ng/ml. Cuando la cantidad de prolactina sérica excede el límite superior, lo llamamos hiperprolactinemia. Las causas comunes de hiperprolactinemia pueden ser fisiológicas, patológicas o inducidas por fármacos. Los pacientes con

hiperprolactinemia pueden permanecer asintomáticos o pueden presentar signos y síntomas de hipogonadismo y galactorrea (38).

La PRL es reconocida por su papel indispensable en la biología de los mamíferos, específicamente en la regulación de la lactancia. Teniendo en cuenta que la glándula mamaria es una glándula sudorípara modificada, tal vez no sea sorprendente descubrir que la PRL también desempeña un papel importante en la biología cutánea y está implicada en la patogénesis de una variedad de enfermedades de la piel, a menudo las que son desencadenadas o exacerbadas por el estrés psicológico. La PRL ha sido implicada en más de 300 procesos biológicos, que abarcan la reproducción y el crecimiento del cabello y la termorregulación, también se ha postulado como un posible inmunomodulador para la infección por COVID-19, puede representar una nueva estrategia para tratar una variedad de enfermedades de la piel y trastornos del cabello (39).

### **Perfil lipídico y glicemia**

La hipertrigliceridemia (HTG) se reconoce como un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, pero, por encontrarse asociada con la denominada dislipemia aterogénica, también se adjudica el riesgo a su asociación con los descensos de C-HDL y la presencia de LDL pequeñas y densas (35).

Las HDL son complejos macromoleculares, seudomicelares, constituidos por lípidos anfipáticos (fosfolípidos y colesterol libre), lípidos no polares (triglicéridos y ésteres de colesterol) y por proteínas llamadas apolipoproteínas (apo). Los lípidos anfipáticos se organizan en una monocapa en la superficie del complejo, presentando sus grupos polares hacia el medio acuoso. La estabilidad de esta monocapa está garantizada por las apolipoproteínas. Los lípidos no polares son insolubles en un medio acuoso como el plasma y en consecuencia se sitúan en el interior de las lipoproteínas, evitando así las interacciones con grupos polares que serían fisicoquímicamente desfavorables. De esta manera el transporte de los lípidos en plasma está garantizado. Las HDL son las lipoproteínas con mayor proporción proteica (55-60% de su masa seca), siendo la apo A-I su apolipoproteína más abundante (40).

La PRL tiene efectos biológicos en el equilibrio de agua y sal en diferentes especies, incluidos los humanos. Estudios previos han demostrado que los niveles elevados de PRL se asociaron con una presión arterial elevada en mujeres con HTA y mujeres embarazadas normotensas. Recientemente, un estudio de cohorte ha demostrado que un nivel más alto de PRL plasmática durante el día, incluso dentro del rango normal, se asoció con un mayor riesgo de HTA incidente entre mujeres

posmenopáusicas (33). Los niveles de PRL en la orina fueron significativamente más altos en pacientes con preeclampsia que en mujeres con embarazo normal y se detectaron fragmentos de PRL antiangiogénicos (14-16 kDa) en la orina solo en pacientes con preeclampsia grave. también la PRL en sangre del cordón umbilical fue alta en los recién nacidos de mujeres hipertensas (36). La dieta materna durante la lactancia afecta la salud metabólica de los hijos durante toda la vida. La PRL está presente en grandes cantidades en la leche materna; sin embargo, los efectos de la PRL de la leche en la descendencia siguen estando mal caracterizados, aunque existen hallazgos que respaldan que la PRL en la leche materna ejerce efectos metabólicos beneficiosos en las crías lactantes, y que los niveles bajos de PRL en la leche contribuyen a la enfermedad metabólica materna obesogénica inducida por la dieta en las crías (42).

La RI puede derivar de una disfunción del tejido adiposo (TA) y ocurrir en paralelo a la disfunción de las células  $\beta$ . Los niveles altos de PRL se asocian con una disfunción de TA reducida y predicen adipocitos más pequeños (hipertrofia reducida) en el TA visceral (5), el tipo de grasa que, en exceso, se asocia con alteraciones metabólicas y gravedad de la enfermedad. En cuanto a la función de las células  $\beta$ , las mujeres embarazadas con niveles elevados de PRL tienen un menor riesgo posparto de desarrollar diabetes y disfunción de las células  $\beta$  (41), y las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) con niveles de PRL en el muestran una menor prevalencia de disfunción de las células  $\beta$  (10).

En la práctica, la concentración plasmática de las partículas HDL se estima generalmente por la medición del colesterol contenido en estas lipoproteínas. Este método no garantiza una medida precisa de la cantidad de partículas HDL. En efecto, pueden existir pocas partículas HDL en circulación, pero se puede sobrestimar su número, si éstas están enriquecidas en ésteres de colesterol. Bajo tales condiciones, la medida de HDL-C sería normal, no por ser suficientes partículas, sino por tener mucho colesterol cada una; un paciente así, presenta un factor de riesgo de desarrollar aterosclerosis por la alteración en la composición de sus HDL -HDL no funcionales, como ocurre en las dislipidemias (4).

La disglucemia considerada un problema de salud mundial definen estados hiperglucémicos intermedios, incluida la alteración de la glucosa en ayunas (GAA), la intolerancia a la glucosa (IGT) o la elevación límite de la hemoglobina glucosilada (HbA1C) (27). En condiciones fisiológicas el páncreas produce insulina que actúa como una llave que permite que la glucosa en la sangre entre a las células del cuerpo para que estas la usen como energía. En la prediabetes, las

células no responden a la insulina de manera normal. Para tratar de hacer que respondan, el páncreas produce más insulina, pero no podrá mantener el ritmo y los niveles de azúcar en la sangre subirán, lo cual crea las condiciones propicias para la prediabetes e IR y en el futuro cercano, de no tomarse correctivos, DMT2 (6).

El metabolismo anormal de los lípidos plantea un riesgo de prediabetes. Sin embargo, la investigación sobre los parámetros lipídicos utilizados para predecir el riesgo de prediabetes es escasa y la importancia de los parámetros lipídicos tradicionales y no tradicionales sigue sin explorarse en la prediabetes. La literatura describe una asociación inversa entre los valores de triglicéridos (TG) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) (34).

Se estima que la prevalencia mundial del SMet es del 20 al 25% en la población adulta esto aumenta la probabilidad de ECV, DM y ERC (33). Si bien los médicos han establecido una conexión entre los niveles séricos elevados de LDL-C y las ECV, la identificación de biomarcadores aplicables para la prediabetes, el SMet, la IR y su parte activa en la diabetes y aterogénesis y el riesgo cardiovascular puede ser un desafío. Durante la última década, se han realizado extensas investigaciones sobre la interrelación entre los TG y otras lipoproteínas, pero no han sido del todo fructíferas (37).

Entre los muchos (>200) factores de riesgo identificados, un panel lipídico anormal (dislipidemia) es la principal morbilidad asociada con la ECV. Los lípidos, que son componentes esenciales de las células y desempeñan tres funciones principales: señalización, almacenamiento de energía y soporte estructural. El lipidoma plasmático incluye lípidos de esterol, glicero-fosfolípidos, glicero-lípidos y esfingolípidos, como los lípidos más abundantes. Se analizan con frecuencia en fluidos biológicos derivados de la sangre, y representan en conjunto aproximadamente el 88% del lipidoma plasmático y más del 70% de todo el metaboloma plasmático. El metaboloma plasmático restante consta de metabolitos hidrófilos como carbohidratos, aminoácidos (involucrados en el metabolismo de proteínas), ácidos nucleicos (involucrados en el metabolismo de ADN/ARN), ácidos orgánicos y acilcarnitinas (43).

La dislipidemia se caracteriza por una elevación del colesterol total sérico (CT), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) o triglicéridos (TG) y una concentración reducida de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) sérico. Se determinan rutinariamente con el propósito de evaluar el riesgo cardiovascular. La prevalencia de dislipidemia varía geográficamente; aunque se ha estimado que más del 50% de la población adulta tiene dislipidemia

en todo el mundo. Se informa que la prevalencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, niveles altos de LDL-C y niveles bajos de HDL-C es de 41,6%; 46,0%; 35,5% y 43,9%, respectivamente, en ambos sexos en la población iraní (44). Recientemente se informó que la prevalencia de dislipidemia entre una submuestra de adultos iraníes es del 83 y el 87% en la población total y en pacientes con ECV, respectivamente (45).

### **Enfermedades metabólicas**

Las enfermedades metabólicas (EM) o de riesgo cardiovascular comprende un grupo diverso de trastornos que afectan a una proporción significativa de la población mundial. A pesar de los recientes avances significativos en varios tratamientos basados en medicamentos y dispositivos, las EM todavía se reconocen como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, lo que representa una carga socioeconómica sustancial para las personas y las poblaciones. Según las estadísticas anteriores a la pandemia de COVID-19, la EM representó aproximadamente 18,6 millones de muertes, lo que representa aproximadamente un tercio de todas las muertes en todo el mundo. Además, la prevalencia de la EM ha aumentado un 17,1% con respecto a la década anterior y se proyecta que aumentará a nivel mundial de forma continua (44). El aumento de la incidencia de la EM está causalmente relacionado con el aumento de la longevidad, el estilo de vida y los factores de riesgo relacionados con el medio ambiente. Por lo tanto, los cambios en particular en el estilo de vida y los factores de riesgo relacionados con el medio ambiente, y las elecciones deberían mejorar la situación actual. Es una enfermedad progresiva e inflamatoria caracterizada por el estrechamiento arterial debido a la acumulación gradual de lípidos y disfunción endotelial (45). La dislipidemia y la hipertensión son los dos principales factores de riesgo independientes para la EM (46); otros factores de riesgo incluyen RI, hiperglucemia y obesidad (47).

Numerosos estudios epidemiológicos y clínicos han establecido una relación entre los niveles aberrantes de lípidos en sangre y la prevalencia de EM. Durante décadas, el seguimiento del perfil lipídico tradicional a partir de análisis de sangre se ha utilizado como prueba diagnóstica clínica para la dislipidemia, un importante factor de riesgo de EM que se caracteriza por niveles elevados de LDL-C, TG y niveles bajos HDL-C. Debido a que la EM es una enfermedad multifactorial, las mediciones crudas de lípidos tradicionales por sí solas, con frecuencia no logran identificar a todos los individuos en riesgo de formación de placa aterosclerótica y posterior formación de trombos.

Esto resalta la necesidad urgente de descubrir biomarcadores clínicamente aplicables para el pronóstico, diagnóstico, tratamiento y monitoreo de la EM (48).

Los metabolitos (incluidos los lípidos) pueden responder tanto a los antecedentes genéticos como a la exposición ambiental, proporcionando así directamente los fenotipos moleculares específicos de los sistemas biológicos. Su perfil refleja los procesos fisiopatológicos subyacentes a las enfermedades humanas. Durante las últimas décadas, con los avances en las tecnologías analíticas, ha surgido la nueva era de disciplinas de alto rendimiento como la metabolómica (moléculas pequeñas con una masa molecular  $\leq 1500$  Da) para el perfil de metabolitos (hidrofílicos) y la lipidómica (generalmente considerada un subconjunto de la metabolómica) para el perfil de lípidos (metabolitos hidrofóbicos) en un sistema biológico (49).

Las EM y sus complicaciones imponen cargas sanitarias y económicas en todo el mundo. La evidencia de estudios experimentales y ensayos clínicos anteriores sugiere que nuestro cuerpo puede tener la capacidad de recordar el entorno metabólico pasado, como la hiperglucemia o la hiperlipidemia, lo que conduce a trastornos inflamatorios crónicos y otras enfermedades incluso después de la eliminación de estos entornos. Los efectos a largo plazo de ese metabolismo desregulado en el cuerpo, se han resumido como memoria metabólica y se ha descubierto que asumen un papel crucial en los estados de salud y enfermedad. Múltiples mecanismos moleculares participan colectivamente en la gestión de la memoria metabólica, lo que da lugar a diferentes alteraciones celulares, así como disfunciones de tejidos y órganos, que culminan en la progresión de la enfermedad e incluso afectan a la descendencia (50).

La elucidación y expansión del concepto de memoria metabólica proporciona una visión más completa de los mecanismos patogénicos subyacentes a las enfermedades metabólicas y sus complicaciones y promete ser un nuevo objetivo en la detección y el tratamiento de enfermedades. Según el Atlas de la diabetes publicado en el 2021, la DM2 afecta aproximadamente al 10,5% de los adultos a nivel mundial, y se prevé que la cantidad absoluta de personas que padezcan DM aumente en un 46% en el 2045. De manera similar, la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso muestra un patrón de crecimiento comparable al de la diabetes. Desde 1975, la prevalencia de la obesidad aumentó casi al doble a nivel mundial, con más de 1.900 millones de personas categorizadas como con sobrepeso u obesidad en 2016 (51).

Aproximadamente el 25-30% de las personas en todo el mundo se ven afectadas por las EM, la enfermedad del hígado graso asociada al metabolismo (MAFLD) que es la enfermedad hepática

más común a nivel mundial y tiene tasas de prevalencia e incidencia alineadas con las tendencias crecientes de obesidad, así como de DMT2. La creciente incidencia de estas enfermedades aberrantes relacionadas con el metabolismo y sus consecuentes complicaciones graves plantean importantes desafíos de salud para la sociedad humana. En consecuencia, es imperativo investigar los mecanismos patológicos involucrados en las enfermedades metabólicas, así como desarrollar intervenciones terapéuticas basadas en estos hallazgos científicos (52).

La iniciación y evolución de las EM implica mecanismos intrincados, que requieren enfoques terapéuticos integrales para un manejo eficaz. Estudios recientes han esclarecido las consecuencias perjudiciales persistentes que surgen cuando las células se exponen a un entorno metabólico anormal. Incluso después de que el entorno metabólico vuelve a un estado normal, los cambios y características celulares del estado metabólico anormal persisten. Estos cambios y características celulares duraderos representan la memoria del organismo de un estado metabólico anterior, ejemplificando el fenómeno denominado memoria metabólica (53).

Los tratamientos convencionales para las enfermedades metabólicas se ven desafiados por la existencia de memoria metabólica. Por ejemplo, anteriormente se creía que el control glucémico mediante fármacos hipoglucemiantes era el enfoque principal para tratar la DMT2 y sus complicaciones. Sin embargo, se ha descubierto que, a pesar de lograr un gran control glucémico, el organismo continúa exhibiendo varias respuestas inflamatorias y complicaciones asociadas con la diabetes debido a la memoria metabólica. Este descubrimiento impulsa una investigación más profunda sobre los mecanismos moleculares subyacentes a la memoria metabólica, con el objetivo de desarrollar intervenciones terapéuticas correspondientes que puedan mitigar o erradicar eficazmente los efectos adversos asociados con la memoria metabólica. Esto, en última instancia, mejorará la eficacia del tratamiento de varias enfermedades metabólicas (54).

### **Efectos metabólicos de la PRL**

El tejido adiposo es el órgano más grande del cuerpo humano y las adipocinas desempeñan un papel fundamental en la homeostasis metabólica y endocrina. En la obesidad, la acumulación excesiva de grasa se distribuye en los adipocitos existentes (hipertrofia) o en los adipocitos recién reclutados (hiperplasia) generados por la adipogénesis a partir de la diferenciación de los preadipocitos. La expansión del tejido adiposo en forma de hiperplasia generalmente se considera un proceso metabólico saludable (33), mientras que la expansión en forma de hipertrofia excesiva de los adipocitos conduce a una alteración metabólica y se asocia con RI y SM (55).

Se ha demostrado que la PRL promueve la diferenciación adiposa y mejora la hiperplasia de los adipocitos y puede ser un objetivo terapéutico potencial contra la resistencia a la insulina y el SM. Se ha demostrado que los adipocitos expresan PRLR (36) y tanto la PRL como la dopamina son producidas por el tejido adiposo humano (9). Una gran cantidad de literatura indica que la PRL participa en muchos aspectos de las acciones del tejido adiposo, incluida la adipogénesis, la actividad de las enzimas metabólicas, la lipólisis y la liberación de adipocinas como la leptina, la adiponectina y citocinas inflamatorias como la IL-1 e IL-6 (2). De manera análoga al islote pancreático, los adipocitos se adaptan durante el embarazo y la lactancia, cuando los valores de PRL pueden exceder los 200  $\mu\text{g/L}$ , incluidos cambios neurales (dopaminérgicos) que aumentan el apetito, la ingesta de alimentos y redistribuyen los nutrientes y el almacenamiento de lípidos desde los tejidos abdominales hasta las glándulas mamarias (5).

Los niveles fisiológicos de PRL son aproximadamente 10-25 mg/dL en mujeres y 10-20 mg/dL en hombres y pueden alcanzar hasta 90 mg/dl después de hacer ejercicio, comer, tener relaciones sexuales, anestesia general, operaciones quirúrgicas y estrés. Grandes estudios de cohortes recientes establecieron que, dentro del rango normal, la PRL sérica baja se asocia con el SM y la obesidad en los niños (27), y una mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa, aumento de la resistencia a la insulina, síndrome de ovario poliquístico (SOP) y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y mayores riesgos de nueva aparición de DM2, tanto en hombres como en mujeres (13).

La PRL se sintetiza y se secreta por las células lactotrofas de la hipófisis anterior y estimula la lactación en el periodo posparto. La dopamina hipotalámica inhibe tónicamente la prolactina. La concentración de prolactina está elevada fisiológicamente en el embarazo, el periodo posparto y los estados de estrés. La hiperprolactinemia patológica puede tener causa en una disminución de la inhibición dopaminérgica, como ocurre cuando se produce una sección del tallo hipofisario, o porque haya secreción de prolactina por prolactinomas (adenomas hipofisarios benignos). La prevalencia de hiperprolactinemia oscila entre el 0,4% en la población general adulta y el 9% en mujeres con trastornos de la reproducción<sup>1</sup>. Aunque la hiperprolactinemia en sí no tiene efectos claros en el sistema cardiovascular, hay una posible asociación entre el tratamiento dopaminérgico a largo plazo y las anomalías valvulares cardíacas (56).

Varias manifestaciones de alteraciones del sistema endocrino en la cirrosis del hígado están relacionadas principalmente con el hígado disfuncional debido a la secreción hormonal alterada y

los mecanismos de retroalimentación. La PRL es una de esas hormonas en este sentido. La dopamina regula la producción de PRL en la glándula pituitaria humana, que regula negativamente la secreción de ésta. Sin embargo, en los humanos, su función principal está relacionada con la lactancia y la reproducción. Se cree que la razón principal detrás del aumento del nivel de PRL sérica en la enfermedad hepática crónica MAFLD es la disminución del nivel de dopamina. Los niveles de estrógeno circulante aumentan debido al aumento de la aromatización periférica de testosterona a estradiol por la enzima aromatasa y la reducción del aclaramiento en la MAFLD (57).

El estrógeno estimula la liberación de prolactina debido a la interferencia con la secreción de dopamina del hipotálamo y también causa directamente hiperplasia lactotropa en la glándula pituitaria anterior. De manera similar a otras hormonas de la hipófisis anterior, como el cortisol, que alcanza su pico máximo por la mañana y su mínimo por la noche, la secreción de PRL tiene una variación diurna con niveles máximos por la noche. Sin embargo, en el caso de la cirrosis hepática, este ritmo se altera y los pacientes presentan niveles elevados de PRL a lo largo del día (58).

Se ha sugerido que la PRL desempeña un papel en el metabolismo, la homeostasis energética, la modulación inmunológica y la regulación del cabello, la piel y los huesos. La secreción de PRL puede ser iniciada por múltiples hormonas, incluidos los estrógenos y la hormona liberadora de tirotrópina. Los pacientes sin tratamiento farmacológico previo y las mujeres embarazadas o lactantes muestran niveles basales de PRL más altos en comparación con los hombres y las mujeres no embarazadas. Un adenoma hipofisario o un efecto secundario de un fármaco, entre otras etiologías, pueden causar un aumento anormal de PRL en los hombres. Los niveles séricos de PRL se utilizan clínicamente para evaluar trastornos que afectan la glándula pituitaria y, ocasionalmente, para detectar lesiones de masa adyacentes a la glándula y/o su tallo y que la comprimen (59).

En la práctica clínica habitual, no se aplican condiciones previas estrictas para la medición rutinaria de la PRL sérica en la mayoría de los entornos clínicos. Las pautas de la Sociedad de Hipófisis publicadas en el año 2023 son laxas y no brindan recomendaciones específicas sobre el momento de la medición de la PRL y su relación con la ingesta de alimentos. Además, se ha sugerido que variables como la edad, el sexo, el peso corporal y el estado de alimentación afectan el nivel sérico de PRL. Sin embargo, los estudios al respecto siguen siendo limitados, contienen tamaños de muestra pequeños y los resultados son contradictorios (60).

Muchas condiciones fisiológicas y patológicas podrían dar lugar a un exceso de PRL. De hecho, la hiperprolactinemia podría estar determinada no solo por adenomas hipofisarios secretores de PRL, sino también por muchas otras condiciones que involucran el estado fisiológico, como el embarazo y la lactancia, trastornos sistémicos como la insuficiencia renal crónica y la cirrosis o varios tratamientos farmacológicos. Entre las causas no patológicas de hiperprolactinemia, el efecto gancho o prozona y la macroprolactina son los más comunes. El efecto gancho es responsable de la discrepancia entre el tamaño del tumor y los niveles de PRL, que generalmente requiere un paso de diagnóstico adicional basado en la dilución de la muestra de suero. La macroprolactina es una isoforma de PRL con un mayor peso molecular, pero con actividad biológica reducida, que se presenta en aproximadamente el 20% de los casos y se asocia con hiperprolactinemia asintomática. Ambas condiciones conducen a un diagnóstico erróneo, una investigación innecesaria y un tratamiento inadecuado de los pacientes hiperprolactinémicos (36).

Independientemente de la naturaleza de la hiperprolactinemia, se sabe que el exceso de PRL influye en los sistemas orexigénicos-anorexigénicos que regulan el apetito, determinando la hiperfagia y el aumento de la ingesta de alimentos, lo que lleva al aumento de peso hasta la obesidad manifiesta. En consecuencia, los trastornos metabólicos son hallazgos comunes en pacientes con exceso de PRL e incluyen el SMet y trastornos relacionados en el perfil gluco-insulinémico y lipídico. Cabe destacar que recientemente se ha informado que la deficiencia de PRL, definida como niveles de PRL  $\leq 7 \mu\text{g/L}$ , altera la homeostasis metabólica en un grado similar en comparación con el exceso de PRL (9).

## **Metodología**

### **Diseño y tipo de estudio**

Se realizó un estudio con diseño observacional, de tipo analítico, transversal y retrospectivo. Los estudios observacionales corresponden a diseños de investigación cuyo objetivo es la observación y registro de acontecimientos sin intervenir en el curso natural de estos. Las mediciones, se centraron en hechos o datos del pasado (estudio retrospectivo) y los datos de las variables recopiladas sobre una población o muestra correspondieron a una medición y única vez en el periodo de tiempo (estudio transversal). Este estudio además es analítico o de alcance explicativo porque se evalúa la asociación estadística de las variables del estudio (61).

## Población y muestra

La población estuvo constituida por 580 registros de pacientes con enfermedades metabólicas atendidos en el año 2023 en el Laboratorio del Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día Nueva Loja del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS- Nueva Loja) de la Ciudad de Nueva Loja, Cantón Lago Agrio en la provincia de Sucumbíos, Ecuador. Se calculó el tamaño de la muestra probabilística, aplicando la fórmula para poblaciones finitas, en la cual se estableció el número mínimo de muestras de 231 registros de pacientes, garantizando la representatividad de la muestra con un nivel de confianza de 95%, 5% de error máximo aceptable y 50% de probabilidad de ocurrencia (62).

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1)) + k^2 * p * q}$$

$$n = \frac{1.96^2 * 0.5 * 1 - 0.5 * 580}{(5.0^2 * (580 - 1)) + 1.96^2 * 0.50 * 1}$$

$$n = 231$$

n= Numero de la muestra  
 N= Tamaño del universo  
 k= Nivel de confianza  
 e= Error de muestra deseado  
 p= 0.5  
 q= 1-p

Se aplicaron los siguientes criterios de selección:

### Criterios de inclusión

Fueron seleccionados sin discriminación de etnia, sexo o procedencia, pacientes adultos mayores de 18 años, con enfermedades metabólicas previamente diagnosticadas y cuyos registros estuviesen completos con los resultados de prolactina, glucemia y perfil lipídico.

### Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes con condiciones declaradas de hepatitis y trastornos de alteración del metabolismo lipídico como el hipotiroidismo. También se excluyeron pacientes con prolactinomas, inmunodeprimidos o bajo tratamiento con fármacos inmunosupresores u oncológicos y aquellos cuyos registros estuvieron incompletos.

### Consideraciones éticas

Se gestionaron oficios de solicitud de autorización para la ejecución del estudio ante las autoridades del Laboratorio del IESS- Nueva Loja y la Universidad Estatal del Sur de Manabí, asegurando, cumplir con lo contemplado en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (63).

Además, se dio cumplimiento a las normativas éticas nacionales e internacionales para la investigación en seres humanos (64), sometiendo ante el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) del Instituto Superior Tecnológico Portoviejo (ITSUP) el protocolo de investigación para su aprobación, dándose constancia de ello en el acta de aprobación codificada bajo el N° 1729033735, de fecha 16 de noviembre de 2024; asimismo, antes del inicio de la ejecución se socializó ante las instituciones participantes, el planteamiento del problema y la justificación e importancia del proyecto, dando a conocer los objetivos establecidos.

## **Procedimientos**

### **Instrumento de recolección de datos**

Los resultados de los parámetros de interés: prolactina, perfil lipídico y glicemia fueron recolectados en una base de datos anonimizada, toda vez que se seleccionaron los registros de pacientes que cumplían con los criterios de selección del estudio. La base de datos realizada en una hoja de cálculo en el programa Excel, fue codificada con una numeración consecutiva seguida del seudónimo “paciente” y del año de recolección de la muestra (1-paciente-2023), con la finalidad de resguardar la información personal y de asegurar el uso de datos anónimos, sin ninguna posibilidad de identificación de los pacientes.

### **Métodos de diagnóstico**

Cada paciente incluido en el estudio fue sometido a la recolección de muestras de sangre venosa en ayuno, utilizando el sistema de recolección al vacío en tubos sin anticoagulantes, previa antisepsia de la zona a puncionar por personal calificado, especialista y autorizado para ello, una vez centrifugada la muestra, se separa el suero en dos alícuotas, una utilizada para la detección de los metabolitos del perfil lipídico (Triglicéridos (mg/dl), colesterol total (mg/dl), y colesterol de las HDL y LDL) y la glucosa basal de manera automatizada y utilizando reactivos estandarizados, haciendo uso del analizador para inmunoensayo por quimioluminiscencia totalmente automático de la serie MAGLUMI 2000 Plus (reactivos y equipo marca Snibe Diagnostic®). Para la correcta interpretación de los resultados y según la casa comercial de los reactivos utilizados se establecieron como valores de referencia los siguientes:

Glucosa en adultos: 75-115mg/dl

Colesterol Total: hasta 200 mg/dl

Triglicéridos: Hasta 150 mg/dl

HDL-C: Mujeres: Mayor a 65 mg/dl; Hombre: Mayor a 55 mg/dl

LDL-C: Óptima: Menos de 100 mg/dl; levemente elevada: de 100-129 mg/d; elevada:130-159 mg/dl; altos: 160-189 mg/dl; muy altos: mayor a 190 mg/dl

La otra alícuota se utilizó para la cuantificación de prolactina de manera automatizada cuyos valores de referencia fueron:

Prolactina: 2.52-26.8 ng/mL

Todas las muestras una vez procesadas fueron desechadas de acuerdo a la normativa vigente en el Ecuador (65).

### **Análisis estadístico**

Durante el estudio de los resultados a través de estadística descriptiva, los datos se expresaron en valores porcentuales de frecuencias relativas y absolutas, se tabularon y se examinaron utilizando el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS.V29, IBM®). Para establecer la posible relación o conexión entre las variables, fue empleado el test de Chi cuadrado, utilizando el postest exacto de Fisher para variables cualitativas, y el Análisis de Varianza de una cola (ANOVA) con postest de Tuckey para variables cuantitativas, según corresponda. El grado de significancia que se tomará en cuenta será de  $p < 0,05$ .

### **Resultados**

Se describen los niveles séricos del perfil lipídico y glicemia en los pacientes adultos atendidos en el IESS Nueva Loja en el año 2023, dando cumplimiento al primer objetivo específico. En un total de 231 adultos, en un rango de edad de 30 a 83 años de edad, se observaron concentraciones significativamente altas ( $p < 0,001$ ) de colesterol, triglicéridos y LDL-C; mientras que los de HDL-C estuvieron marcadamente bajos al compararlos con sus respectivos niveles normales o dentro del rango de referencia. La frecuencia de estas alteraciones se encontró en más del 50% de los pacientes seleccionados, llegando a alcanzar 81,4% en LDL-C. También, se observó una diferencia significativa en los niveles de glicemia alterados con respecto al grupo normal o basal, sin embargo, la frecuencia de estos valores fue de 32,9% (Tabla 1).

**Tabla 1.** Concentraciones séricas de los componentes del perfil lipídico y glicemia en pacientes adultos con enfermedades metabólicas atendidos en el IESS Nueva Loja en el año 2023

	Condición	n	%	X±DE	
<b>Perfil lipídico (mg/dl)</b>	Colesterol	Normal ( $\leq 200$ )	99	42,9	158±35
		Alterado	132	57,1	292±81*
	Triglicéridos	Normal ( $\leq 150$ )	100	43,3	98±29
		Alterado	131	56,7	265±155*
	HDL-C	Normal ( $\geq 55$ )	77	33,3	77±20
		Alterado	154	66,7	42±9,4*
LDL-C	Normal ( $\leq 100$ )	43	18,6	72±21	
	Alterado	188	81,4	159±50*	
<b>Glicemia (mg/dl)</b>	Normal (75-115)	155	67,1	92±7,7	
	Alterado	76	32,9	280±135*	

\*p<0,001 con respecto a su respectivo grupo normal

Al identificar variaciones en las concentraciones de prolactina en adultos con enfermedades metabólicas seleccionados en el periodo del estudio, se evidenció que el 89,6% de los pacientes presentaron valores altos en los niveles de prolactina, los cuales fueron expresados en promedios más o menos desviación estándar ( $\bar{x} \pm DE$ ), alcanzando concentraciones de 419±466 ng/mL, significativamente más altas (p<0,0001) que el grupo con concentraciones normales o dentro del rango de referencia (17±6,7 ng/mL) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Niveles de Prolactina en el suero de adultos con enfermedades metabólicas atendidos en el IESS Nueva Loja en el año 2023

<b>Concentraciones séricas de prolactina</b>			
	Normal	Alterado	Total
<b>Valores de referencia</b>	de 2,52-26,8 ng/mL	$\geq 26,9$ ng/mL	
<b>n</b>	24	207	231
<b>Porcentaje</b>	10,4	89,6	100,0
$\bar{x} \pm DE$	17±6,7	419±466*	381±459

\*p<0,0001 con respecto al grupo normal

Para dar cumplimiento al tercer objetivo específico se determinó la relación entre los niveles séricos del perfil lipídico y glicemia con las variaciones en las concentraciones de prolactina en los adultos con enfermedades metabólicas bajo estudio, encontrándose una asociación muy significativa ( $p < 0,001$ ) entre los valores alterados de los componentes del perfil lipídico y de glicemia con los valores alterados de prolactina (Tabla 3).

**Tabla 3.** Relación entre los niveles séricos del perfil lipídico y glicemia con las variaciones en las concentraciones de prolactina en adultos con enfermedades metabólicas

Parámetros	Resultado	n	Prolactina		$\chi^2$
			Normal	Alterado	
			24	207	
Colesterol	Normal	99	4	95	p=0,001
	Alterado	132	20	112*	
Triglicéridos	Normal	100	11	89	p=0,015
	Alterado	131	13	118*	
HDL-C	Normal	77	18	59	p=0,004
	Alterado	154	6	148*	
LDL-C	Normal	43	19	24	p=0,002
	Alterado	188	5	183*	
Glicemia	Normal	155	20	135	p=0,029
	Alterado	76	4	72*	

## Discusión

La prolactina (PRL) es una hormona pleiotrópica sintetizada y secretada por las células lactotropas en la glándula pituitaria anterior. Más allá de los efectos clásicos bien conocidos sobre la función gonadal, la reproducción y la lactancia, recientemente se ha identificado que la PRL ejerce un papel metabólico interesante (66). En esta investigación retrospectiva, se analizaron las concentraciones séricas de PRL, glicemia y perfil lipídico en adultos con enfermedades metabólicas (EM) atendidos en el IESS Nueva Loja durante el año 2023, para ello se describieron las concentraciones de CT, TG, HDL-C y LDL-C como componentes del perfil lipídico y de glucemia basal en este grupo de adultos, se identificaron variaciones en las concentraciones de prolactina y se estableció la relación entre las variables. En el total de 231 adultos se observaron concentraciones significativamente altas de CT (hipercolesterolemia), TG (hipertrigliceridemia) y de LDL-C; mientras que las de

HDL-C estuvieron marcadamente bajas, al compararlas con sus respectivos niveles normales o dentro del rango de referencia. La frecuencia de estas alteraciones (dislipidemia) se encontró en más del 50% de los pacientes seleccionados, llegando a alcanzar 81,4% de frecuencia en las mediciones de LDL-C.

Estos resultados son similares a los obtenidos por Ylinen y col. (67) en un total de 263 adultos con EM (obesidad y dislipidemia), que fueron sometidos a ejercicios y dietas en un ensayo controlado longitudinal en Finlandia, donde observaron que todos los componentes del perfil lipídico estuvieron alterados a expensas de valores altos para CT, TG y LDL-C y muy bajos para HDL-C, los cuales siguieron sin cambios hasta los seis meses del ensayo. Asimismo, tomando en cuenta el nivel de frecuencia de las alteraciones en el perfil lipídico, en esta investigación fue evidente un alto porcentaje de dislipidemia (>50,0%), que resulta alto comparado con el estudio llevado a cabo en el Sur de China por Chen y col. (68) en 60.283 participantes adultos con y sin EM donde encontraron una prevalencia de dislipidemia del 28,4%, identificándose como factores de riesgo independientes, los antecedentes de HTA y DMT2.

En el estudio de Zhao y col. (69) en China encontraron en 391.583 participantes que no presentaban ninguna enfermedad cardiometabólica al inicio del estudio, que el CT y los TG séricos altos se asociaban exclusivamente con riesgos elevados de cardiopatía isquémica y DMT2 en un seguimiento medio de 12,5 años. Estos hallazgos hacen suponer un alto riesgo cardiometabólico de la población ecuatoriana seleccionada en este estudio, donde la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia se encontraron con una frecuencia de 57,1% y 56,7%, respectivamente. Estos resultados abogan por un manejo eficaz del CT y TG como una posible estrategia para mitigar los riesgos de multimorbilidad cardiometabólica.

Los casos de hipertrigliceridemia identificados en los adultos de este estudio estuvieron acompañados por concentraciones disminuidas de HDL-C. A este respecto, la hipertrigliceridemia se ha considerado tradicionalmente como un biomarcador de niveles bajos de HDL-C en sangre en lugar de un factor de riesgo intrínseco, sin embargo, los avances recientes en genética humana y los resultados de ensayos clínicos que investigan la eficacia de la medicación para aumentar el HDL-C han redefinido la importancia de los TG y el HDL-C. Demostrándose en varios estudios, como el realizado por Kaltoft y col. (70) que los TG elevados se asociaron causalmente con una mayor incidencia de enfermedad cardíaca y estenosis aórtica en adultos en Dinamarca, independientemente de HDL-C.

Aproximadamente 450.000 niños nacen con hipercolesterolemia familiar cada año en todo el mundo, pero solo el 2,1 % de los adultos con hipercolesterolemia familiar fueron diagnosticados antes de los 18 años (71), de allí la importancia del diagnóstico temprano y el seguimiento continuo de las dislipidemias primarias o secundarias. La hipercolesterolemia junto a los valores aumentados de LDL-C fueron los hallazgos más frecuentes en el perfil lipídico de los adultos estudiados. Es un problema de salud mundial. En Ecuador, algunos estudios han identificado factores de riesgo y prevalencia variables en diferentes grupos de la población. Espinoza y col. (72) encontraron una prevalencia de hipercolesterolemia en adultos de 68,9% en los cantones de Vinces y Urdaneta de la provincia de Los Ríos. Uribe-Risco y col. (16) demostraron 30% de dislipidemias con mayoría en hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en los habitantes de la zona sur de Manabí. También, Moreira y col. (40) describen que Ecuador se encuentra en el segundo lugar de los países a nivel mundial con mayor prevalencia de dislipidemia, con un porcentaje muy cercano al 82%.

En una investigación reciente donde se investigó el potencial del colesterol remanente (CR) y otros parámetros lipídicos en la EM, encontraron en 36.684 adultos de ocho provincias de China, que el CR se relacionó con diabetes, prediabetes e IR, incluso cuando los otros parámetros del perfil lipídico (TG, HDL-C y LDL-C) estaban dentro de los límites de referencia o normales (73). Sería interesante incorporar este parámetro a estudios prospectivos futuros, donde se valore riesgo en EM con el uso de parámetros rutinarios como el CR en virtud de ser uno de los componentes del perfil lipídico mayormente alterado.

El riesgo cardiovascular asociado a la dislipidemia se considera parte de un continuo, en el que los niveles más bajos de colesterol unido a LDL-C se asocian a un menor riesgo cardiovascular. No obstante, se han recomendado umbrales ideales de 116, 100, 70 y 55 mg/dl según el riesgo cardiovascular total (bajo, moderado, alto y muy alto) y es de suma importancia para la prevención cardiovascular reducir los niveles de LDL-C lo antes posible, de acuerdo guía para el manejo de la dislipidemia (74).

La hiperglucemia no diabética es una fase de transición de la hiperglucemia que plantea un riesgo para el desarrollo de DM y complicaciones relacionadas. En esta investigación también, se observó una diferencia significativa entre los niveles de glicemia alterados a expensa de valores altos, con respecto al grupo normal o basal, sin embargo, la frecuencia fue 32,9%, menor que la observada en el perfil lipídico. Esto se traduce en poco control de la DMT2 en este grupo de pacientes ya diagnosticados o riesgo incipiente de DM de nueva aparición; confirmando, asimismo, que un

porcentaje importante de esta población tiene DMT2. Sun y col. (51) describen que en el Atlas mundial de Diabetes para el 2021, se estimó que el 10,5% de la población adulta mundial entre 20 y 79 años tiene diabetes y casi la mitad no sabe que la padece (51).

En Ecuador, para ese mismo año la DMT2 fue la tercera causa de muerte en el país (11). Estos hallazgos también son concordantes con lo informado por Alhomaïd y col. (75), que encontraron una prevalencia de hiperglucemia de 19%, en 400 adultos jóvenes de Arabia Saudita sin diagnóstico de DM, evidenciando un alto riesgo de desarrollar DM en la población adulta joven. En España se determinó la prevalencia y el grado de control de la DM en la población institucionalizada en residencias geriátricas encontrando 31,1% de prevalencia y un buen control de los valores de glucemia y hemoglobina glicosilada (76). Esto pone de relieve la importancia de realizar un seguimiento individualizado a estos pacientes y de las posibles complicaciones asociadas a hiperglucemias no controladas.

En la búsqueda de marcadores con potencial predictivo para las EM, se han propuesto muchos índices, tanto para lípidos como para glicemia. Nayak y col. (77) en un metanálisis reciente sobre el índice de triglicéridos y glucosa (TyG), los resultados revelaron asociaciones significativas entre el índice TyG y diversos resultados de salud, especialmente en EM. Un índice TyG alto se asoció significativamente con un mayor riesgo de nefropatía, enfermedad renal crónica (ERC), DMT2, diabetes mellitus gestacional (DMG) y retinopatía diabética (RD). Además, el índice TyG fue significativamente mayor en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) SMet y NAFLD, en comparación con personas sin estas afecciones. Esto demuestra el potencial de estos parámetros para valorar un amplio grupo de enfermedades, en particular las relacionadas con la RI y los trastornos metabólicos. Por lo que es pertinente recomendar en futuras investigaciones y con base a los hallazgos presentes, incluir el uso de este índice cuya utilidad clínica está validada y requiere de analitos de rutina en el laboratorio.

En cuanto a los niveles de PRL y su asociación a los parámetros estudiados, en este estudio se demostraron muy altas concentraciones de PRL ( $419\pm 466$  ng/mL) en el 89,6% de los pacientes con EM, asociadas significativamente a los valores alterados de todos los componentes del perfil lipídico y de glicemia en estos pacientes. Niveles de PRL superiores a 30 ng/mL, se considera hiperprolactinemia (38). El límite superior normal del nivel sérico de PRL en este estudio fue de 26,8 ng/mL.

En los últimos años, se ha puesto de manifiesto el papel metabólico de la PRL y se ha demostrado que el exceso de PRL promueve el aumento de peso, la obesidad, el SMet y el deterioro de los perfiles gluco-insulinémicos y lipídicos, probablemente debido a la supresión del tono dopaminérgico fisiológico, por lo que se ha propuesto que valores de PRL que oscilan entre 25 y 100 ng/mL, en ausencia de otras causas patológicas reconocibles, representan una respuesta fisiológica a la solicitud de un aumento de la actividad metabólica y actualmente se clasifica a la denominada PRL HomeoFIT como promotora de la homeostasis metabólica (66). Sin embargo, en este estudio las concentraciones promedio se ubicaron en  $419 \pm 466$  ng/mL.

A este respecto, estos resultados se correlacionan con los descritos por Liu y col. (25), encontraron niveles circulantes de PRL que aumentaron significativamente en los grupos con sobrepeso y obesidad en comparación con el grupo de peso normal, lo que sugiere un aumento del nivel sérico de PRL como una respuesta adaptativa para proteger contra los trastornos metabólicos en la obesidad.

También Yang y col. (26) en un grupo de mujeres infértiles con SOP, los niveles de PRL sérica se asociaron positivamente con HDL-C y negativamente con la edad, IMC, la circunferencia de la cintura (CC), circunferencia de la cadera (HC) y el HOMA-IR, concluyendo que los niveles de PRL sérica reflejan mayor incidencia de RI y disfunción de las células beta en mujeres. Asimismo, Liu y col. (31) encontraron en 351 pacientes obesos y 100 sanos con peso normal, niveles de PRL significativamente mayores en el grupo de obesos, sugiriéndose que podría ser una respuesta compensatoria para favorecer el metabolismo energético durante la obesidad.

Macotela y col. (32) en su estudio sobre las acciones metabólicas beneficiosas de la PRL, describen resultados que respaldan a la PRL como promotor de la homeostasis metabólica en modelos de experimentación y en humanos, donde los niveles de PRL moderadamente altos, mostraron ser beneficiosos para el metabolismo y la salud, explicándose por su efecto positivo sobre los principales órganos metabólicos (páncreas, hígado, tejido adiposo e hipotálamo). También Ke y col. (20) encontraron niveles de PRL correlacionados positivamente con la presencia de NAFLD y dislipidemia en pacientes hombres obesos. Los resultados obtenidos en la presente investigación en pacientes con enfermedades metabólicas, son consistentes con esos hallazgos.

Contrario a lo encontrado en este estudio con respecto a los niveles de glucemia y PRL en pacientes con EM, Chien y col. (5) en la revisión sistemática sobre el mecanismo de acción de los agonistas del receptor de dopamina sobre la reducción de la glucosa y sus conexiones con las acciones de la

PRL, plantean que niveles altos de PRL circulante se correlacionaban con una mayor sensibilidad a la insulina, niveles más bajos de glucosa y lípidos y una menor prevalencia de DMT2, SM e HTA. Sheoran y col. (34) también encontraron una relación inversa entre la glucosa plasmática en ayunas y los niveles séricos de PRL tanto en hombres como en mujeres, infiriendo que los niveles séricos de PRL se correlacionan con un mejor control glucémico.

Tomando en conjunto todos los resultados de esta investigación, se demuestra que la PRL alta está asociada a alteraciones en el perfil lipídico y la glicemia en pacientes con enfermedades metabólicas, lo que confirma la hipótesis del estudio y aporta una nueva evidencia al papel de la PRL en el metabolismo. Investigaciones previas reportan que el aumento de los niveles plasmáticos de PRL suele estar asociado a un aumento de la resistencia tisular a la insulina y existen muchas teorías científicas que explican los mecanismos probables de este fenómeno. Una de ellas es el hallazgo de que la glucosa y la PRL actúan de forma sinérgica en la inducción de la transcripción de los genes de la insulina. También se sugiere que la PRL puede actuar como regulador de la sensibilidad a la insulina y la homeostasis metabólica en el tejido adiposo. El tema de la asociación de la hiperprolactinemia y las alteraciones en el perfil lipídico y glucemia es extremadamente interesante y, sin duda, requiere profundizar en ello, incluyendo pacientes con factores de riesgo metabólicos, antes de instaurarse la EM a fin de prevenirla. Las enfermedades metabólicas cardiovasculares tienen una prevalencia elevada en todos los rangos de edad y representan una importante carga para la salud pública. El cribado universal para la predicción e identificación temprana de estas enfermedades es una herramienta potencial para reducir su impacto en la población general.

## **Conclusiones**

Los niveles séricos del perfil lipídico y glicemia estuvieron alterados a expensas de concentraciones aumentadas en más del 50% para los componentes del perfil lipídico y en 32,9% en la glucemia en pacientes adultos atendidos en el IESS Nueva Loja en el año 2023.

Un alto porcentaje (89,6%) de los pacientes con enfermedades metabólicas presentaron valores altos en los niveles séricos de prolactina en el periodo del estudio.

Se demostró asociación entre los niveles séricos del perfil lipídico y glicemia con las variaciones en las concentraciones de prolactina en los adultos con enfermedades metabólicas bajo estudio, indicando su papel en la homeostasis metabólica.

## Recomendaciones

Los resultados del presente estudio sientan las bases a futuras investigaciones prospectivas y multicéntricas, que incluyan el tipo de enfermedad metabólica, poblaciones en edades más jóvenes y pacientes en prediabetes o en sobrepeso con alteraciones en la resistencia a la insulina, a fin de prevenir la instauración de la patología.

Investigar el valor predictivo de la prolactina en las enfermedades metabólicas previas a la instauración de la enfermedad de nuevo inicio.

Dar a conocer los resultados obtenidos para promover el uso de la prolactina en la valoración de las enfermedades metabólicas, dada la relevancia de las evidencias aportadas.

Diseñar estrategias que permitan el control de las enfermedades metabólicas y la disminución del riesgo cardiometabólico implícito.

## Referencias

1. Standing D, Dandawate P, Anant S. Prolactin receptor signaling: A novel target for cancer treatment - Exploring anti-PRLR signaling strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 13:1112987. doi: 10.3389/fendo.2022.1112987. PMID: 36714582; PMCID: PMC9880166.
2. Kready K, Doiron K, Chan KR, Way J, Justman Q, Powe CE, et al. A long-acting prolactin to combat lactation insufficiency. *bioRxiv*. 2023:2023.12.15.571886. doi: 10.1101/2023.12.15.571886. PMID: 38168384; PMCID: PMC10760067.
3. Sonagra AD, Biradar SM, K D, Murthy DS. Normal pregnancy- a state of insulin resistance. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(11):CC01-3. doi: 10.7860/JCDR/2014/10068.5081. PMID: 25584208; PMCID: PMC4290225.
4. Sakaguchi M. Adipose Tissue Plasticity and Insulin Signaling in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Diabetol Int*. 2023;15(1):28-33. doi: 10.1007/s13340-023-00676-4. PMID: 38264220; PMCID: PMC10800324.
5. Chien HY, Chen SM, Li WC. Dopamine receptor agonists mechanism of actions on glucose lowering and their connections with prolactin actions. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2023; 4:935872. doi: 10.3389/fcdhc.2023.935872. PMID: 36993818; PMCID: PMC10012161.

6. Adil SO, Musa KI, Uddin F, Khan A, Khan I, Shakeel A, Shafique K, Islam MA. Prevalence of undiagnosed metabolic syndrome using three different definitions and identifying associated risk factors among apparently healthy adults in Karachi, Pakistan: a cross-sectional survey in the year 2022. *Arch Public Health*. 2024;82(1):22. doi: 10.1186/s13690-024-01250-3. PMID: 38378657; PMCID: PMC10877913.
7. Chirico V, Cannavò S, Lacquaniti A, Salpietro V, Mandolino M, Romeo PD, Cotta O, Munafò C, Giorgianni G, Salpietro C, Arrigo T. Prolactin in obese children: a bridge between inflammation and metabolic-endocrine dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(4):537-44. doi: 10.1111/cen.12183. PMID: 23445298.
8. Corona G, Wu FC, Rastrelli G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, O'Neill TW, Pendleton N, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Finn JD, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Vanderschueren D, Rutter MK, Maggi M; EMAS Study Group. Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: the European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med*. 2014;11(1):240-53. doi: 10.1111/jsm.12327. PMID: 24345293.
9. Wang X, Ma B, Li G, Sheng C, Yang P, Gao J, Qu S. Glucose-Lipid Metabolism in Obesity with Elevated Prolactin Levels and Alteration of Prolactin Levels After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2020;30(10):4004-4013. doi: 10.1007/s11695-020-04771-2. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32700179.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(Suppl 1): S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002. PMID: 34964875.
11. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Estadísticas Vitales Registro Estadístico de Defunciones. 2022. Disponible en: [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion\\_y\\_Demografia/Defunciones\\_Generales\\_2021/Principales\\_resultados\\_EDG\\_2021\\_v2.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2021/Principales_resultados_EDG_2021_v2.pdf)
12. Ministerio de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición – ENSANUT. Ecuador. 2018. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-ensanut/>

13. Orces CH, Lorenzo C. Prevalence of prediabetes and diabetes among older adults in Ecuador: Analysis of the SABE survey. *Diabetes Metab Syndr.* 2018; 12(2):147-153. doi: 10.1016/j.dsx.2017.12.002. PMID: 29273428.
14. Breves JP, Popp EE, Rothenberg EF, Rosenstein CW, Maffett KM, Guertin RR. Osmoregulatory actions of prolactin in the gastrointestinal tract of fishes. *Gen Comp Endocrinol.* 2020; 298:113589. doi: 10.1016/j.ygcen.2020.113589. PMID: 32827513.
15. Ministerio de Salud Pública (MSP). Programa Nacional de Atención Integral de la Diabetes. 2023. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/msp-presento-el-programa-de-atencion-integral-de-la-diabetes-mellitus/>
16. Uribe-Risco V, Holguín-Pilligua J, Valero-Cedeño N, Yépez-Martínez J. Prevalencia de dislipidemias en pacientes de la zona sur de Manabí, Provincia de Manabí-Ecuador. *Polo del Conocimiento* 2020 5(6): 520-539. doi: <https://doi.org/10.23857/pc.v5i6.1509>
17. Greenman Y. Prolactinomas and menopause: any changes in management? *Pituitary.* 2020;23(1):58-64. doi: 10.1007/s11102-019-00998-0. PMID: 31686376.
18. Triebel J, Robles-Osorio ML, Garcia-Franco R, Martínez de la Escalera G, Clapp C, Bertsch T. From Bench to Bedside: Translating the Prolactin/Vasoinhibin Axis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 8:342. doi: 10.3389/fendo.2017.00342. PMID: 29321761; PMCID: PMC5732132.
19. Manshaei N, Shakibaei F, Fazilati M, Salavati H, Negahdary M, Palizban A. An investigation of the association between the level of prolactin in serum and type II diabetes. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13(5):3035-3041. doi: 10.1016/j.dsx.2018.07.007. PMID: 30030156.
20. Ke X, Wang L, Zhao Y, Duan L, Deng K, Yao Y, et al. Serum prolactin levels were positively related to metabolic indexes and disorders in male obese patients. *Endocrine.* 2024. doi: 10.1007/s12020-024-03743-1. PMID: 38396200.
21. Ponce AJ, Galván-Salas T, Lerma-Alvarado RM, Ruiz-Herrera X, Hernández-Cortés T, Valencia-Jiménez R, et al. Low prolactin levels are associated with visceral adipocyte hypertrophy and insulin resistance in humans. *Endocrine.* 2020;67(2):331-343. doi: 10.1007/s12020-019-02170-x. PMID: 31919769.
22. Zhang Z, Piro AL, Allalou A, Alexeeff SE, Dai FF, Gunderson EP, et al. Prolactin and Maternal Metabolism in Women with a Recent GDM Pregnancy and Links to Future T2D:

- The SWIFT Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(9):2652-2665. doi: 10.1210/clinem/dgac346. PMID: 35666146; PMCID: PMC9387721.
23. Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, Connelly PW, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B. Maternal Serum Prolactin and Prediction of Postpartum  $\beta$ -Cell Function and Risk of Prediabetes/Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1250-8. doi: 10.2337/dc16-0043. PMID: 27208323.
24. Rassie K, Giri R, Joham AE, Mousa A, Teede H. Prolactin in relation to gestational diabetes and metabolic risk in pregnancy and postpartum: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:1069625. doi: 10.3389/fendo.2022.1069625. PMID: 36619539; PMCID: PMC9813437.
25. Liu J, Wang Q, Zhang L, Fu J, An Y, Meng H, Wang G. Increased Prolactin is an Adaptive Response to Protect Against Metabolic Disorders in Obesity. *Endocr Pract.* 2021;27(7):728-735. doi: 10.1016/j.eprac.2021.01.002. PMID: 33637446.
26. Yang H, Lin J, Li H, Liu Z, Chen X, Chen Q. Prolactin Is Associated with Insulin Resistance and Beta-Cell Dysfunction in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12:571229. doi: 10.3389/fendo.2021.571229. PMID: 33716958; PMCID: PMC7947819.
27. Zhang J, Guan J, Tang X, Xu J. Prolactin is a Key Factor for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children. *Horm Metab Res.* 2023;55(4):251-255. doi: 10.1055/a-2043-1044. PMID: 36849108; PMCID: PMC10076105.
28. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843. PMID: 31518657.
29. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible. ODS agenda 2030. 2015. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
30. Secretaria Nacional de Planificación. República del Ecuador. 2021. Plan de Creación de Oportunidades 2021-2025. Disponible en: <https://www.planificacion.gob.ec/wp->

content/uploads/2021/09/Plan-de-Creacio%CC%81n-de-Oportunidades-2021-2025-Aprobado.pdf

31. Liu J, Zhang L, Fu J, Wang Q, Wang G. Circulating prolactin level is increased in metabolically healthy obesity. *Endocr Connect*. 2021;10(4):484-491. doi: 10.1530/EC-21-0040. PMID: 33794504; PMCID: PMC8111314.
32. Macotela Y, Ruiz-Herrera X, Vázquez-Carrillo DI, Ramírez-Hernandez G, Martínez de la Escalera G, Clapp C. The beneficial metabolic actions of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:1001703. doi: 10.3389/fendo.2022.1001703. PMID: 36213259; PMCID: PMC9539817.
33. Glezer A, Santana MR, Bronstein MD, Donato J Jr, Jallad RS. The interplay between prolactin and cardiovascular disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 13:1018090. doi: 10.3389/fendo.2022.1018090. PMID: 36704037; PMCID: PMC9871591.
34. Sheoran A, Agarwal N, Mahto SK, Gupta PK, Gupta K, Sharma N. Study of Association of Serum Prolactin Levels with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Indian J Endocrinol Metab*. 2023; 27(4):351-356. doi: 10.4103/ijem.ijem\_440\_22. PMID: 37867980; PMCID: PMC10586557.
35. Zhu C, Wen X, You H, Lu L, Du L, Qian C. Improved Insulin Secretion Response and Beta-cell Function Correlated with Increased Prolactin Levels After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Morbidly Obese Patients with Acanthosis Nigricans. *Obes Surg*. 2023;33(8):2405-2419. doi: 10.1007/s11695-023-06686-0. PMID: 37338797.
36. Cheng Y, Wang D, Tang H, Tong D, Zhao W, Lin S, et al. Alternations of Blood Pressure Following Surgical or Drug Therapy for Prolactinomas. *Cancers (Basel)*. 2024;16(4):726. doi: 10.3390/cancers16040726. PMID: 38398117; PMCID: PMC10887374.
37. Kastrinakis K, Stavros S, Christodoulaki C, Trakakis E, Tsagkaris C, Kalantaridou S, et al. Correlation of serum prolactin levels with metabolic and cardiovascular risk in Greek women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Cureus*. 2024;16(5): e59430. doi: 10.7759/cureus.59430. PMID: 38826895; PMCID: PMC11140436.
38. Thapa S, Bhusal K. Hyperprolactinemia. 2023. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 30726016.

39. Langan EA. Prolactin: A Mammalian Stress Hormone and Its Role in Cutaneous Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2024;25(13):7100. doi: 10.3390/ijms25137100. PMID: 39000207; PMCID: PMC11241005.
40. Moreira W, López A, Moreira C, Castro J. Prevalencia y factores de riesgo de dislipidemias: un estudio de la situación actual. *Higia de la Salud.* 2022; 6 (1): 1-27. Disponible en: [https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/Higia/article/view/649/1294#:~:text=En%20el%20Ecuador%20las%20enfermedades,presentan%20dislipidemias%20mixtas%20\(5\).](https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/Higia/article/view/649/1294#:~:text=En%20el%20Ecuador%20las%20enfermedades,presentan%20dislipidemias%20mixtas%20(5).)
41. Shrivastava V, Lee M, Lee D, Pretorius M, Radford B, Makkar G, et al. Beta cell adaptation to pregnancy requires prolactin action on both beta and non-beta cells. *Sci Rep.* 2021; 11(1):10372. doi: 10.1038/s41598-021-89745-9. PMID: 33990661; PMCID: PMC8121891.
42. de Los Ríos EA, Ruiz-Herrera X, Tinoco-Pantoja V, López-Barrera F, Martínez de la Escalera G, Clapp C, et al. Impaired prolactin actions mediate altered offspring metabolism induced by maternal high-fat feeding during lactation. *FASEB J.* 2018; 32(6):3457-3470. doi: 10.1096/fj.201701154R. PMID: 29401632.
43. Gallart-Ayala H, Teav T, Ivanisevic J. Metabolomics meets lipidomics: Assessing the small molecule component of metabolism. *Bioessays.* 2020;42(12):e2000052. doi: 10.1002/bies.202000052. PMID: 33230910.
44. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
45. Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(10):656-672. doi: 10.1038/s41569-020-0371-2. PMID: 32382149; PMCID: PMC7492399.
46. Hedayatnia M, Asadi Z, Zare-Feyzabadi R, Yaghooti-Khorasani M, Ghazizadeh H, Ghaffarian-Zirak R, et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):42. doi: 10.1186/s12944-020-01204-y. PMID: 32178672; PMCID: PMC7075010.

47. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1447-1467. doi: 10.1210/er.2018-00141. PMID: 31050706; PMCID: PMC7445419.
48. Wong YK, Tse HF. Circulating Biomarkers for Cardiovascular Disease Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8:713191. doi: 10.3389/fcvm.2021.713191. PMID: 34660715; PMCID: PMC8517145.
49. Rattray NJW, Deziel NC, Wallach JD, Khan SA, Vasiliou V, Ioannidis JPA, Johnson CH. Beyond genomics: understanding exposotypes through metabolomics. *Hum Genomics.* 2018; 12(1):4. doi: 10.1186/s40246-018-0134-x. PMID: 29373992; PMCID: PMC5787293.
50. Dong H, Sun Y, Nie L, Cui A, Zhao P, Leung WK, Wang Q. Metabolic memory: mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):38. doi: 10.1038/s41392-024-01755-x. PMID: 38413567; PMCID: PMC10899265.
51. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
52. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362. PMID: 28604169; PMCID: PMC5477817.
53. Misra A, Bloomgarden Z. Metabolic memory: Evolving concepts. *J Diabetes.* 2018; 10(3):186-187. doi: 10.1111/1753-0407.12622. PMID: 29091343.
54. Chen Z, Malek V, Natarajan R. Update: the role of epigenetics in the metabolic memory of diabetic complications. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2024;327(3): F327-F339. doi: 10.1152/ajprenal.00115.2024. PMID: 38961840; PMCID: PMC11460341.
55. Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2020; 31(4):276-286. doi: 10.1016/j.tem.2020.01.004. PMID: 32044206.
56. Núñez-González S, Aulestia-Ortiz S, Borja-Villacrés E, Simancas-Racine D. Mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón en Ecuador, 2001-2016: estudio de tendencias.

- Rev Med Chile 2018; 146: 850-856. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872018000800850&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000800850&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000800850>.
57. Waseem A, Jamal A, Qadir A, Amitabh V. Serum Prolactin as a Marker of the Severity of Liver Cirrhosis in a Tertiary Hospital in India: A Cross-Sectional Study. *Niger J Clin Pract.* 2024;27(7):844-849. doi: 10.4103/njcp.njcp\_880\_23. PMID: 39082909.
58. Flamm SL. Key Insights and Clinical Pearls in the Identification and Management of Cirrhosis and Its Complications. *Am J Med.* 2024;137(10):929-938. doi: 10.1016/j.amjmed.2024.05.015. PMID: 38788826.
59. Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin - a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(6):356-365. doi: 10.1038/s41574-019-0194-6. PMID: 30899100.
60. Momani MS, Al Tarawni A, Momani YM, Rahhal S, Elhaj I, Al-Halhouli D, et al. Effect of Age, Gender, Food Intake, Obesity, and Smoking on Serum Levels of Prolactin in Healthy Adults. *J Pers Med.* 2024; 14(9):905. doi: 10.3390/jpm14090905. PMID: 39338159; PMCID: PMC11433356.
61. Manterola C, Quiroz G, Salazar P, García N. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2019; 30(1): 36-49. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.11.005>.
62. Fernández- Matías R. El Cálculo del Tamaño Muestral en Ciencias de la Salud: Recomendaciones y Guía Práctica. *MOVE.* 2023;5(1):481-503. Disponible en: <https://publicaciones.lasallecampus.es/index.php/MOVE/article/view/915>
63. Asamblea Nacional del Ecuador. Ley Orgánica de Protección de Datos Personales. 2021. Disponible en: <https://www.telecomunicaciones.gob.ec/wp-content/uploads/2021/06/Ley-Organica-de-Datos-Personales.pdf>
64. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en seres humanos. 2020. Disponible en <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>
65. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Manual: Gestión interna de los residuos y desechos generados en los establecimientos de salud. Quito. 2019. Disponible en:

<https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/AC00036-2019.pdf>

66. Pirchio R, Graziadio C, Colao A, Pivonello R, Auriemma RS. Metabolic effects of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:1015520. doi: 10.3389/fendo.2022.1015520. PMID: 36237192; PMCID: PMC9552666.
67. Ylinen VP, Sjöros T, Laine S, Garthwaite T, Norha J, Vähä-Ypyä H, et al. Sedentary behavior reduction and blood lipids in adults with metabolic syndrome: a 6-month randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2024; 14(1):24241. doi: 10.1038/s41598-024-75579-8. PMID: 39414998; PMCID: PMC11484901.
68. Chen Y, Du J, Zhou N, Song Y, Wang W, Hong X. Prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidaemia and their determinants: results from a population-based survey of 60 283 residents in eastern China. *BMJ Open*. 2023; 13(12): e075860. doi: 10.1136/bmjopen-2023-075860. PMID: 38128931; PMCID: PMC10748968.
69. Zhao Y, Zhuang Z, Li Y, Xiao W, Song Z, Huang N, et al. Elevated blood remnant cholesterol and triglycerides are causally related to the risks of cardiometabolic multimorbidity. *Nat Commun*. 2024;15(1):2451. doi: 10.1038/s41467-024-46686-x. PMID: 38503751; PMCID: PMC10951224.
70. Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: Mendelian randomization in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2288-2299. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa172. PMID: 32267934.
71. European Atherosclerosis Society Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents from 48 countries: a cross-sectional study. *Lancet*. 2024; 403(10421):55-66. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01842-1.
72. Espinoza CI, Morocho A, Uyaguari M, Michilena J, Toala Guerrero J. Prevalencia de hipercolesterolemia y factores asociados en pacientes con hipertensión arterial pertenecientes al seguro social campesino de Vinces y Urdaneta de la Provincia de Los Ríos, Ecuador. *Síndrome Cardiometabólico y enfermedades crónicas degenerativas*. 2017; VII (1):44-49. Disponible en: [https://www.revsindrome.com/rev\\_sindrome1\\_2017/6prevalencia.pdf](https://www.revsindrome.com/rev_sindrome1_2017/6prevalencia.pdf)

73. Li B, Liu Y, Zhou X, Chen L, Yan L, Tang X, et al. Remnant cholesterol is more positively related to diabetes, prediabetes, and insulin resistance than conventional lipid parameters and lipid ratios: A multicenter, large sample survey. *J Diabetes*. 2024; 16(8): e13592. doi: 10.1111/1753-0407.13592. PMID: 39136535; PMCID: PMC11320755.
74. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826. PMID: 31504418.
75. Alhomaïd AM, Moin Ahmed M. Prevalence of Non-diabetic Hyperglycemia in Young Adults and Its Impact on Periodontal Health. *Cureus*. 2024;16(2): e53847. doi: 10.7759/cureus.53847. PMID: 38465110; PMCID: PMC10924652.
76. Carreiro-Alonso MA, Berlanga-Fernández S, Conde-Torres R, Iglesias-Vilanova M, Roselló-Novella A, Morín-Fraile V. Prevalencia y grado de control de la diabetes en centros de atención geriátrica. *Gerokomos*. 2023; 34(1): 25-29. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-928X2023000100006&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2023000100006&lng=es).
77. Nayak SS, Kuriyakose D, Polisetty LD, Patil AA, Ameen D, Bonu R, et al. Diagnostic and prognostic value of triglyceride glucose index: a comprehensive evaluation of meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2024; 23(1):310. doi: 10.1186/s12933-024-02392-y. PMID: 39180024; PMCID: PMC11344391.
78. Thapa S, Bhusal K. Hyperprolactinemia. 2023 Jul 24. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30726016.
79. Li W, Shen C, Kong W, Zhou X, Fan H, Zhang Y, et al. Association between the triglyceride glucose-body mass index and future cardiovascular disease risk in a population with Cardiovascular-Kidney-Metabolic syndrome stage 0-3: a nationwide prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024; 23(1):292. doi: 10.1186/s12933-024-02352-6. PMID: 39113004; PMCID: PMC