

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

TITULO

**EL ÍNDICE DE HOMA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE RESISTENCIA A LA
INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO EN UNA
POBLACIÓN MEXICANA SANA**

Autores

Adriana Piña Evangelista

Tutor

Jesús Salvador Valencia Sánchez

Colaboradores:

Miguel Cruz López M

Noemí Patricia Castillo Torres

Sandra Karol Montoya Parra

Magdalena Rosso Juárez



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. RICARDO JAUREGUI AGUILAR

Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI "Luis Méndez"

DR. JESUS SALVADOR VALENCIA SÁNCHEZ

Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI "Luis Méndez"

DRA. NOEMI PATRICIA CASTILLO TORRES

Profesora Titular del Curso de Patología Clínica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI "Luis Méndez"

ADRIANA PIÑA EVANGELISTA

Residente del Tercer Año de Patología Clínica
Unidad de Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI "Luis Méndez"

DEDICATORIA

A mis padres, Clara Luz y Guillermo, quienes siempre me han brindado su apoyo, comprensión y cariño. Gracias por creer en mí y ayudarme a superar los retos que la vida nos presenta. Son mi impulso para seguir adelante y querer ser mejor persona día con día.

A Moni y Marco por ser mis amigos, compañeros, cómplices y hermanos; gracias por estar siempre conmigo, mi vida no hubiese sido la misma sin ustedes.

A mis amigos quienes siempre han tenido las palabras correctas de aliento y comprensión en el momento preciso. En especial a mis compañeras de este viaje llamado especialidad: Mary, Shantal y Sandra, gracias por los buenos momentos, por crecer juntas y estar ahí de manera incondicional.

A Magda Rosso y el Dr. Valencia quienes tuvieron la paciencia y dedicación para terminar este proyecto; a todas aquellas personas que aportaron parte de su conocimiento y tiempo para la realización de esta tesis.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES
2. JUSTIFICACIÓN
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
4. HIPÓTESIS
5. OBJETIVOS
6. DISEÑO DEL ESTUDIO
7. MATERIAL Y MÉTODOS
 - a. POBLACIÓN EN ESTUDIO
 - b. CRITERIOS DE SELECCIÓN
 - c. VARIABLES
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS
10. RESULTADOS
11. DISCUSIÓN
12. CONCLUSIONES
13. TABLAS Y FIGURAS
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
15. ANEXOS

1. ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad que predispone al desarrollo de resistencia a la insulina (RI) y síndrome metabólico (SM). El incremento en la prevalencia de la obesidad en los países desarrollados y en vías de desarrollo, representa uno de los principales riesgos metabólicos involucrados en el incremento de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 (DT2) y enfermedades cardiovasculares. La obesidad de predominio central induce cambios importantes en el metabolismo de lípidos y carbohidratos que permiten explicar la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. La elevada tasa de actividad de los adipocitos viscerales da como resultado altas concentraciones de ácidos grasos libres en circulación y aumento en la síntesis de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas, leptina etc.), que afectan la respuesta periférica a la insulina y conducen al desarrollo de RI. Los mecanismos a través de los cuales sucede este fenómeno aun no están muy claros; sin embargo, se ha encontrado que las modificaciones inducidas por el acúmulo de diacilgliceroles en el miocito y las elevadas concentraciones del factor de necrosis tumoral alfa, modifican las cascadas de fosforilaciones intracelulares, cuyo fin primordial es llevar a cabo la translocación de los transportadores de glucosa tipo 4 (GLUT4) de las vesículas citoplásmicas a la membrana celular, permitiendo la internalización de la glucosa. La RI se manifiesta principalmente en tres órganos blanco, hígado, músculo y tejido adiposo. Esta disminución en la respuesta a la insulina en los tejidos induce mayor actividad secretora en las células beta del páncreas llevando a un

incremento de los niveles de insulina para compensar la homeostasis de la glucosa.¹

El SM, se caracteriza por RI, obesidad central, dislipidemia e hipertensión. La RI es la parte central en la fisiopatología tanto del síndrome metabólico como de la DT2. La presencia de síndrome metabólico con tolerancia normal a la glucosa identifica un grupo de pacientes con alto riesgo para DT2. Situación que constituye un importante campo de acción para llevar a cabo medidas de prevención en la población.

MARCO TEÓRICO

Resistencia a insulina

El síndrome de resistencia a la insulina (RI) se define como la disminución del efecto de la insulina, o una respuesta modificada en la sensibilidad de los efectores de la acción biológica a una concentración de insulina, para ejercer su acción biológica sobre los tejidos sensibles a ella, con la consiguiente elevación de los niveles de insulina para mantener la homeostasis metabólica.²

La RI crónica o sostenida es el rasgo común de enfermedades metabólicas y no metabólicas, como la diabetes mellitus tipo 2 (DT2), la obesidad, la hipertensión arterial (HTA), las dislipemias o la enfermedad cardiovascular.

La primera descripción de RI fue realizada por Himsworth y Kerr en 1939, quien la definió como una respuesta pobre a la insulina exógena en los pacientes diabéticos obesos.^{2,3,4} Años después en la década de los 60 Berson y Yalow desarrollaron el radio inmunoanálisis para la insulina, y establecieron el hecho

de que los diabéticos no insulino dependientes o tipo 2, pueden presentar valores normales o incluso elevados de insulina circulante, a diferencia de los insulino dependientes o tipo 1, en los cuales la secreción de insulina está ausente. El aumento de la secreción de insulina se observó en los sujetos no diabéticos pero que tenían obesidad².

La insulina es el principal regulador de la homeostasis de la glucosa y los lípidos, al disminuir las concentraciones de glucosa, favorecer la gluconeogénesis y la lisis de glucógenos en el hígado, así como el ingreso de glucosa al músculo estriado y el tejido adiposo. Por consiguiente, la insulina favorece la síntesis triglicéridos en el hígado y en el tejido adiposo, incrementando la circulación de las lipoproteínas al estimular la actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo e inhibiendo la lipólisis del tejido adiposo y músculo⁵.

Dentro de los efectores de la insulina se considera a las células musculares, los adipositos, los hepatocitos y a las mismas células beta de los islotes pancreáticos y como consecuencia de ello se produce un aumento de su producción por estas mismas células del páncreas para mantener los niveles normales de glucosa^{2,3}.

La resistencia a la insulina puede iniciar desde la infancia o adolescencia y es un estado precursor de la diabetes tipo 2. De esta manera es posible que los cambios bioquímicos, funcionales y morfológicos que se presentan en el miocardio y las alteraciones en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, relacionados con la hiperinsulinemia, se presenten en forma temprana. De acuerdo a la evidencia actual, se desconoce si hay cambios estructurales y

funcionales relacionados con la hiperinsulinemia en niños, adolescentes y adultos jóvenes no diabéticos.

La mayoría de las investigaciones se han realizado en grupos de personas con edades por arriba de los 45 años, obesas, con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2. La resistencia a la insulina es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2, además, se encuentra asociada con hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad visceral⁶.

Mecanismos responsables del desarrollo de la RI

Los mecanismos involucrados con la RI son múltiples y están sujetos a variabilidad interindividual. Se clasifican según el nivel “topográfico”: a) nivel pre-receptor, antes de la unión insulina – receptor, b) nivel receptor, en la unión insulina– receptor, o c) nivel post –receptor, tras la unión de insulina –receptor. Las dos primeras situaciones pueden originarse por la presencia de moléculas en la sangre circulante (anticuerpos, proteínas neutralizantes) que interfieren con el contacto entre la insulina y su receptor celular (anticuerpos antiinsulina). Los defectos post –receptor son los más frecuentes en situaciones patológicas de mayor prevalencia clínico –epidemiológica (obesidad, DM tipo 2) y están asociados a una o varias de las siguientes alteraciones:

a) Defectos en las vías de transmisión de señales generadas tras la unión de la insulina al receptor; tales como alteraciones en la actividad del receptor de la insulina, en la activación de proteínas IRS o de la fosfatidilinositol-3-quinasa, como se ha detectado en el músculo esquelético en pacientes con DT2⁷.

b) Antagonismo de la acción de la insulina por adipocitocinas derivadas del tejido adiposo. El adiposito no sólo es un depósito activo de triglicéridos, sino que es una célula secretora de señales químicas llamadas adipocitocinas, como la leptina, el TNF- α , la resistina, adiponectina o la proteína acrp30, que tienen efectos paracrinós y autocrinos, otras que pueden modular la actividad de otros tejidos sensibles a la insulina (efecto endocrino). Por ejemplo, el TNF- α promueve la RI en diferentes tejidos y puede generar un estado de RI al inhibir la autofosforilación de los residuos de tirosina de la subunidad beta del receptor de insulina, sobre todo cuando existe obesidad y DT2⁸. En cuanto a los niveles de leptina, estos están incrementados en individuos con RI, obesidad y dislipemias⁹. De tal manera que los niveles de adiponectina están inversamente correlacionados con la RI y con la tolerancia a la glucosa¹⁰. Diversos estudios han demostrado que en modelos animales de obesidad y diabetes mellitus la administración de adiponectina incrementa la oxidación de ácidos grasos en el músculo, disminuye la producción hepática de glucosa y promueve la pérdida de peso, al mejorar la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa¹¹. El papel de la resistina todavía no está establecido. En este mismo orden de ideas también se ha propuesto que la interleucina-6 (IL-6) podría ser la responsable de las alteraciones del perfil lipídico (hipertrigliceridemia, descenso de la fracción cHDL), que son típicas del síndrome de RI¹².

c) Antagonismo por niveles elevados de ácidos grasos no esterificados (AGNE) y/o ácidos grasos libres (AGL) que acompañan a los estados de DT2 y obesidad. En la DT2 o en la obesidad las concentraciones plasmáticas de AGNE están muy aumentadas, por lo que se les atribuye un papel importante

en el desarrollo y perpetuación de la RI, ya que los AGL interfieren con los procesos de captación, transporte y utilización de glucosa inducidos por la insulina en el músculo esquelético y cardíaco. El mecanismo por el que los AGL ejercen su acción antiinsulínica es a través de su efecto inactivador o reductor de la activación de proteínas clave, como IRS o fosfatidilinositol-3-cinasa, en la transmisión de señales postreceptor.

d) RI y factor genético. Neel¹³ creó el concepto de genotipo “ahorrador”, integrado por determinados genes, que podrían conferir susceptibilidad individual o de tipo étnico a la aparición de RI. La hipótesis del genotipo “ahorrador” (thrifty genotype) propone que la selección genética habría favorecido a aquellos con los que se lograra una conservación energética óptima que permita a los organismos individuales sobrevivir durante los períodos de hambre. Por consiguiente en época de abundancia de alimentos, como sucede en los países occidentales (sedentarismo, ingestión elevada de grasas saturadas y de azúcares de absorción rápida), los efectos de los “genes ahorradores” serían perjudiciales al favorecer el desarrollo de obesidad, DT2 y RI¹⁴.

e) Aumento del estrés oxidativo^{15,16}: El estrés oxidativo asociado a disfunción endotelial precoz en la obesidad, DT2 y en otras asociaciones del SM, inhibe la señalización del receptor de insulina y reduce la efectividad de su acción, promoviendo o potenciando RI.

f) Algunas situaciones fisiopatológicas caracterizadas por una producción inapropiada de determinadas hormonas contrarreguladoras opuestas a la acción de la insulina, como la hormona del crecimiento (por ejemplo, en la

acromegalia) o catecolaminas (por ejemplo, en el feocromocitoma) contribuyen a estados poco intensos de RI y sus consecuencias (por ejemplo, hiperglucemia, HTA, dislipidemia)^{17,18}.

El exceso de depósito de grasa en el compartimento intraabdominal parece ser el *Primum movens* en el desarrollo de la RI, a través de un flujo excesivo de ácidos grasos no esterificados al hígado, que resultan de la inefectiva acción antilipolítica de la insulina (primer evento en la RI), y a su vez cierran el círculo que perpetúa esa RI.

Determinación de la RI

Existen diferentes metodologías para la determinación de la RI, principalmente se utilizan en estudios de investigación debido a que algunos tienen cierto grado de complejidad y resultan poco prácticos para la labor de la práctica clínica diaria. Algunos de los más utilizados:

Clamp euglucémico hiperinsulínico (CEH): Este método consiste en la infusión de insulina para obtener una concentración plasmática elevada constante, alrededor de 100 $\mu\text{U/ml}$, se ajusta de manera continua con una infusión variable de glucosa para mantener la concentración de la misma constante. En estas condiciones, la cantidad de glucosa que es necesario administrar para mantener la normoglucemia es inversamente proporcional al grado de RI. La prueba es muy sensible y específica en individuos con una amplia gama de intolerancia a la glucosa, incluyendo diabetes y se considera como el patrón de oro¹². Fue inicialmente descrita por Andres y colaboradores y

posteriormente desarrollada y perfeccionada por De Frunzo y sus colaboradores^{3,19}.

Dentro de sus desventajas está el que es una técnica altamente invasiva, requiere de material sofisticado, personal ampliamente capacitado y varias horas e trabajo, además de que posterior a la prueba el paciente debe de seguir siendo monitorizado por que los efectos hipoglucémicos que se mantienen por más tiempo aunque la insulina haya recuperado su nivel basal, todo esto impide que pueda ser aplicado a grandes poblaciones³.

Modelo mínimo (Mod Min): Considera durante el procedimiento, las concentraciones de insulina y glucosa utilizando para el cálculo una simplificada representación matemática^{3, 20}.

Se administra en forma endovenosa glucosa al 50% y luego insulina endovenosa y se evalúan glucosa e insulina cada 2 minutos por 10 minutos y luego hasta los 180 minutos cada 10 minutos. Con estos datos se derivaran, mediante 2 ecuaciones diferentes los índices de sensibilidad a la insulina y efectividad de la glucosa. Índices menores de 2×10^4 uUI/ml x minuto ocurren en presencia de severa RI mientras que los valores mayores a 5×10^4 uUI/ml x minuto son observados en sujetos normales.^{12, 30} Este método fue propuesto por Begman y colaboradores. Una de sus limitaciones es que se requiere de una discreta respuesta insulínica, es decir una elevación en la concentración basal, por lo cual fallara en los sujetos que presenten una deficiente acción de la insulina; además de que se requieren 2 vías venosas y numerosas muestras de sangre (22 muestras). Por consiguiente requiere un periodo de tiempo

prolongado, que puede conllevar riesgo de hipoglucemia una vez finalizada la prueba^{3, 20}.

Test de supresión de la insulina: En su versión original descrita por Shen se realizaba una infusión cuádruple de glucosa, insulina, propanolol y epinefrina. Fue modificada por los efectos adversos que se presentaban a nivel cardiaco. Se reemplazo la adrenalina y el propanolol por somatostatina la que suprime la secreción endógena de insulina, glucagon y hormona del crecimiento, inhibe la gluconeogénesis en individuos normales como en diabéticos y no tiene efectos directos sobre la glucosa, pero si sobre el metabolismo de los lípidos. Se le considera un método fácil y no requiere alta especialización para su aplicación³.

Test de tolerancia a la insulina: Se considera el primer método desarrollado para evaluar la sensibilidad a la insulina in vivo y consiste en aplicar por vía intravenosa, una dosis farmacológica de insulina (0,1 U x kg de peso) y recolectar muestras de sangre para medir glucosa e insulina 15 minutos y 5 minutos previos a la insulina y a los 3, 6, 9, 12, 15, 20 y 30 minutos después de la infusión. Se considera un método simple, corto en tiempo, de bajo costo y rápido de evaluar, solamente se le critica por que se provoca hipoglucemia al aplicar la insulina^{3,20}.

Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG): En esta durante los tres días previos a la prueba el sujeto no debe tener restricciones dietéticas y tendrá que consumir más de 150 g de hidratos de carbono. No deberá de ingerir medicamentos hiperglucemiantes, anticonceptivos orales, corticoides, salicilatos, sulfamidas e inhibidores de la MAO. Se le administra una dosis de

75 g de glucosa en 375 ml de agua, y se realizan determinaciones de glucosa en ayunas y a los 120 minutos para el diagnóstico de diabetes 2 o intolerantes a la glucosa. Se completará con determinaciones de insulina en ayunas, 30, 60 y 120 minutos para el diagnóstico de RI^{3,20}. El diagnóstico de RI será cuando la insulinemia sea mayor o igual que 100 u UI/ ml a los 60 minutos y mayor o igual que 62 u UI/ml a los 120 minutos^{3,20}.

Índice HOMA (Homeostasis Model Assessment): Se considera un modelo homeostático basado en una fórmula matemática que utiliza los valores basales de glucosa e insulina^{3,19,20}.

Índice HOMA (HOMA-IR): Insulina en ayunas (UI/L) x glucosa en ayunas (mg/dL)/405²¹

El Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR)²¹, descrito por Matthews en 1985, se ha convertido en una herramienta confiable en la determinación de IR en estudios epidemiológicos debido a su costo bajo y su buena correlación con el clamp euglicémico hiperinsulinémico^{3,19,20,22}. Este modelo ha tenido un auge importante en los últimos años en el mundo. Se ha validado con la técnica del pinza euglicémica, que es utilizada en estudios epidemiológicos como referencia para detectar en forma temprana, individuos con resistencia a la insulina y para diseñar estrategias de intervención en personas con síndrome metabólico y diabetes mellitus⁶. Sin embargo, hasta el momento no existe un valor de corte universal para dicho índice, ya que el mismo difiere según la población evaluada, por diferencias étnicas; así como también se han observado diferencias entre individuos euglicémicos y diabéticos²².

Los estudios realizados al respecto sobre la correlación entre estos diferentes métodos de estudio y el patrón de oro, ha demostrado que entre el CEH y el HOMA-IR se da una alta correlación y no existen diferencias importantes entre sujetos no diabéticos y diabéticos; sujetos masculinos no obesos y obesos; mujeres jóvenes (menores de 50 años) y mujeres mayores de esa edad; sujetos normotensos e hipertensos, por lo que han concluido que el HOMA-IR se puede utilizar confiablemente en estudios epidemiológicos^{3,23}.

Consecuencias de la resistencia a la insulina

- Obesidad y resistencia a insulina

La obesidad es un aumento de la masa en el tejido adiposo, que en la mayoría de casos se relaciona con un incremento de peso corporal total. Se ha estimado que la contribución genética en familias susceptibles va de un rango de 25 a 40% y que para la distribución de grasa abdominal el factor hereditario puede llegar hasta el 50%²⁴.

Una de los métodos para valorar la obesidad es el índice de Masa Corporal a partir de la estatura y el peso corporal, aplicando la siguiente fórmula: IMC: kg/m^2 , un índice mayor de 27 se considera sobrepeso y mayor de 30 obesidad²⁰.

Dentro de los diferentes estudios realizados sobre obesidad, se ha considerado como un estado proinflamatorio, asociado a la generación de radicales libres que desencadenan un incremento del estrés oxidativo, lo que conlleva una

interrupción de las señales de traducción de la insulina, con la consiguiente resistencia a la insulina.

La obesidad juega un papel trascendente en el síndrome de resistencia a la insulina y participa en el incremento de las enfermedades cardiovasculares^{5,25}. Evidencia epidemiológica referente a obesidad y patologías asociadas, ha motivado un incremento en la investigación sobre el papel que juega el tejido adiposo como un factor activo en el control de la fisiología corporal y los procesos patológicos. La visión actual del tejido adiposo es de un órgano secretor activo, que envía y responde a señales que modulan el apetito, la sensibilidad a insulina, gasto energético, inflamación e inmunidad²⁵.

Algunos autores consideran que la obesidad es un estado proinflamatorio que genera una cantidad importante de radicales libres que desencadenan un incremento del estrés oxidativo, lo que condiciona una interrupción de las señales de traducción de la insulina, con la consiguiente resistencia a la insulina. La asociación de obesidad con el síndrome de resistencia a la insulina y del riesgo de enfermedad cardiovascular no solo está relacionada al grado de obesidad, sino depende fundamentalmente de la distribución de la grasa. Kissebah demostró que personas que presentan una obesidad de tipo central desarrollan el síndrome en forma más frecuente que aquellas con obesidad periférica^{5,26}. En el estudio NHANES, se comparó la medición de la obesidad abdominal (circunferencia cintura) con la obesidad generalizada (IMC) en 15,000 participantes sanos y se encontró un coeficiente de correlación entre ambos índices mayor a 0.9 independiente de edad, género y grupo étnico²⁶.

La asociación de la obesidad con la resistencia a la insulina y del riesgo de enfermedad cardiovascular ha sido demostrada en diferentes estudios^{24,26,27,28,29,30,31,32,33}, pero no solo está relacionada al grado de obesidad, sino depende fundamentalmente de la distribución de la grasa. En este sentido las personas que presentan una obesidad de tipo central desarrollan RI más frecuentemente que aquellas con obesidad periférica, además de que se le asocia con una amplia gama de morbilidades a diferentes niveles desde el cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, renal, urológico, ortopédico, aparato reproductor femenino, mamas y en el embarazo^{24,27}. Reaven cita el estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) en donde se comparó la medición de la obesidad abdominal (circunferencia cintura) con la obesidad generalizada (IMC) en 15,000 participantes sanos y se encontró un coeficiente de correlación entre ambos índices mayor a 0.9 independiente de edad, género y grupo étnico²⁶.

Síndrome metabólico y resistencia a la insulina

El síndrome metabólico (SM) es una constelación de factores de riesgo de origen metabólico –factores de riesgo metabólico- interrelacionados que parecen de manera directa promover el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Los pacientes con SM también se encuentran en riesgo elevado de desarrollar DT2. Otra serie de condiciones, los factores de riesgo subyacentes, generan los factores de riesgo metabólicos³⁴. Los factores de riesgo para este síndrome son la obesidad abdominal y la RI; otras

condiciones asociadas pueden ser la inactividad física, el envejecimiento y el desbalance hormonal.

Las primeras descripciones sobre la asociación entre diversas condiciones clínicas como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la dislipidemia datan de los años 20 del siglo pasado³⁵. En esta época Kylin, definió la asociación existente entre hipertensión, hiperglucemia y gota³⁶. Posteriormente en 1947, Vague publicó un artículo en el que llamaba la atención sobre el hecho de que el fenotipo de obesidad con acumulación excesiva de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo (obesidad de tipo androide o masculino) se asociaba con las alteraciones metabólicas que se observaban en la diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Veinte años después Avogaro y cols, describieron la aparición simultánea de obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión³⁶.

Desde hace 40 años se sabe que existe una alta relación entre la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia. Actualmente se conoce que la relación entre la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia y la dislipidemia no se limita solo a un aumento de las concentraciones de triglicéridos en el plasma. Sin embargo, a pesar de que varias definiciones de síndrome metabólico han establecido la combinación de niveles elevados de triglicéridos y bajas concentraciones de C-HDL como criterios diagnósticos, estos cambios se encuentran asociados con una disminución del tamaño de las partículas de LDL y la acumulación postprandial de remanente de lipoproteínas ricas en triglicéridos. De tal manera que todos estos cambios se asocian significativamente con resistencia a la insulina/hiperinsulinemia y además cada uno se relaciona con el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular²⁶.

En 1988, Gerald Reaven definió como “Síndrome X”, la coexistencia de intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, aumento de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y triglicéridos, así como disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) e hipertensión arterial. Este mismo autor sugirió que la resistencia a la insulina era la responsable de estas alteraciones^{35,37}.

Una definición particularmente importante de síndrome metabólico fue dada en el Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). En este reporte se establece la participación de factores de alto riesgo lipídicos y no lipídicos de origen metabólico como factores de riesgo cardiovascular. Los factores característicos del síndrome metabólico son obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica (triglicéridos elevados, partículas pequeñas de C-LDL y C-HDL bajo), presión arterial elevada, resistencia a insulina (con o sin intolerancia a la glucosa) y estados protrombóticos o proinflamatorios^{36,38}. Esta definición no incluía una cuantificación específica de la sensibilidad a la insulina pero establece que existe una relación estrecha entre el SM y RI. Por lo que el concepto de SM adopta un abordaje menos «glucocéntrico», considerando por igual todos los componentes del síndrome metabólico. La definición ATP-III alcanzó una gran popularidad debido a su sencillez y que sus componentes se pueden determinar fácilmente y de manera sistemática en la mayor parte de los contextos clínicos y de investigación^{25,39}.

En el 2005, la American Heart Association (AHA) y el National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) propuso que tres de los cinco criterios es diagnóstico de

síndrome metabólico: circunferencia de cintura, triglicéridos elevados, disminución de C-HDL, incremento de la presión arterial y/o glucosa en ayuno elevada. En este mismo año, la International Diabetes Federation (IDF) estableció que a la definición de síndrome metabólico debe agregarse la presencia de obesidad central.

El SM, se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Se asocia a un incremento de cinco veces en la prevalencia de diabetes mellitus y de dos a tres veces de enfermedad cardiovascular³⁶. La magnitud del riesgo puede variar de acuerdo a que componentes del síndrome se encuentran presentes, además de otros factores de riesgo no-metabólicos³⁴.

Hasta el momento se cuenta con al menos cuatro diferentes criterios para realizar el diagnóstico y a pesar de tener los mismos componentes, difieren dramáticamente en su filosofía básica y en como son utilizados para realizar un diagnóstico²⁶. Otros variables también se han relacionado con la resistencia a la insulina, aunque por el momento no se consideran esenciales para el diagnóstico de SM, como son: hiperuricemia, disfunción endotelial, aumento del fibrinógeno y PAI -1, proporción aumentada de LDL pequeñas y densas, hiperleptinemia, enfermedad de ovarios poliquísticos, etc.³⁵

**DEFINICIÓN DE CRITERIOS PARA SÍNDROME METABÓLICO POR
DIVERSOS ORGANISMOS**

CRITERIO	OMS (1998)	ATP III (2001)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
RI	AGA, IC, DT2 o sensibilidad disminuida a la insulina	Ninguno Tres o más de los siguientes:	Ninguno	Ninguno Tres o más de los siguientes:
Obesidad	Dos o más de los siguientes H: RCC >0.9 M: RCC >0.85 y/o IMC >30	H: PA >102 cm M: PA >88 cm	PA elevado según la población Más 2 de los siguientes:	H: PA >102 cm M: PA >88 cm
Dislipidemia	TG >150 mg/dl y/o H: HDL <35 mg/dl M: HDL <39 mg/dl	TG >150 mg/dl H: HDL <40 mg/dl M: HDL <50 mg/dl	TG >150 mg/dl o con medicamentos para disminuir TG H: HDL <40 mg/dl M: HDL <50 mg/dl O con medicamentos para aumentar HDL	TG >150 mg/dl o con medicamentos para disminuir TG H: HDL <40 mg/dl M: HDL <50 mg/dl O con medicamentos para aumentar HDL
PA	>140/90 mm Hg	>130/85 mm Hg	>130/85 mm Hg ó en tratamiento antihipertensivo	>130/85 mm Hg ó en tratamiento antihipertensivo
Glucemia	AGA, IC ó DT2	>110 mg/dl, incluyendo DM	>100 mg/dl, incluyendo DM	>100 mg/dl, ó con medicamentos antidiabéticos
Otros	Microalbuminuria			

2. JUSTIFICACIÓN

La obesidad es un factor muy importante de susceptibilidad que predispone a RI y síndrome metabólico. El incremento en la prevalencia de la obesidad en los países desarrollados y en vías de desarrollo como el nuestro, representa uno de los principales riesgos metabólicos involucrados en el incremento de DT2 y riesgo cardiovascular.

La obesidad, principalmente de localización central induce cambios importantes en el metabolismo de lípidos y carbohidratos que permiten explicar la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, por lo que el propósito es determinar los niveles de insulina de ayuno en un grupo de donadores aparentemente sanos que acuden al Banco Central de Sangre del C.M.N., SXXI y establecer la relación con los parámetros establecidos por ATP III para la definición de Síndrome Metabólico.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México la información al respecto de la prevalencia del SM, según los datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA- 2000) realizada por la Secretaria de Salud en 40,000 sujetos mayores de 20 años, se observa un incremento en la prevalencia de la obesidad, hipertensión arterial y diabetes 2; pero aplicando sus resultados a la población mexicana del censo 2000, más de seis millones podrían tener SM de acuerdo con los criterios de la OMS y 14 millones se pudieran considerar afectados por el SM si se aplican los criterios del ATP III30. Recientemente en una población de adultos de la ciudad de México sin diagnóstico de diabetes mellitus, se obtuvo una prevalencia de 43%.

La creciente epidemia de enfermedades crónicas en México, especialmente de las enfermedades asociadas a la obesidad, como la diabetes y la hipertensión arterial, anticipan un desarrollo explosivo del SM. Aunque existe controversia sobre el papel que tiene la resistencia a la insulina, constituye un factor desencadenante, por otro lado la participación de la obesidad, especialmente de distribución abdominal es definitiva en cada uno de los diferentes consensos.

De lo anterior se deriva el propósito del presente trabajo para investigar la relación entre la resistencia a la insulina evaluada mediante HOMA-IR y su relación con el síndrome metabólico establecido de acuerdo a los criterios del ATP III en una población mexicana aparentemente sana.

4. HIPOTESIS

H0: No existe relación entre la resistencia a la insulina evaluada a través del índice de HOMA y el síndrome metabólico.

H1: Existe una relación entre la resistencia a la insulina evaluada a través del índice de HOMA y síndrome metabólico.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Establecer la relación entre resistencia a la insulina a través del índice de HOMA (HOMA-IR) y la identificación del síndrome metabólico (SM) en una población mexicana.

OBJETIVO ESPECÍFICO

-Identificar de acuerdo a los criterios del ATPIII la frecuencia de SM en una población mexicana

-Establecer la correlación de HOMA-IR con el CA el IMC.

6. DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio transversal descriptivo

7. MATERIAL Y MÉTODOS

a. POBLACIÓN EN ESTUDIO

Pacientes donadores del BCS del CMN SXXI.

b. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Sujetos de ambos sexos, con edades entre los 18 y 65 años, que acepten participar en el estudio.

Criterios de eliminación:

Portadores de DT2 y donadores con datos incompletos o muestras inadecuadas

c. VARIABLES DE ESTUDIO

Edad:

- Definición conceptual: Tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació.

- Definición operacional: El tiempo en que la persona refiere que ha vivido corroborado por entrevista directa y mediante identificación oficial.
- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de Medición: Intervalar
- Unidades de medición:

Sexo:

- Definición conceptual: Condición orgánica que distingue a ciertos individuos de la misma especie con relación a su forma de intervenir en los procesos reproductivos, diferencia que permite clasificarlos como hombre o mujer.
- Definición operacional: El fenotipo del paciente identificado por entrevista directa.
- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de Medición: Nominal
- Unidades de Medición:

Resistencia a la insulina:

- Definición conceptual: La resistencia a la insulina se define como la incapacidad de los tejidos para responder en forma adecuada a esta hormona que ayuda al organismo a utilizar la glucosa para obtener energía. El índice HOMA (Homeostasis Model Assessment, HOMA-IR)

es un marcador de resistencia a la insulina. Es un modelo matemático que permite realizar estimaciones clínicas de resistencia a la insulina y función de las células beta, mediante las concentraciones de glucosa e insulina plasmática en ayunas.

- Definición operacional: Un HOMA-IR alto denota resistencia a la insulina (baja sensibilidad a la insulina). La fórmula para calcularlo es: $(\text{concentración de glucosa en ayuno [mg/dL]} \times \text{concentración de insulina en ayuno [UI/L]}) / 405$.
- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición:

Índice de masa corporal

- Definición conceptual: El índice de masa corporal (IMC) es una indicación de la relación entre el peso y la talla, que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos, tanto a nivel individual como poblacional. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso como un IMC igual o superior a 25, y la obesidad como un IMC igual o superior a 30.
- Definición operacional: El índice de masa corporal (IMC) se calculó utilizando la fórmula de Quetelet (peso en kilogramos dividido entre la talla en metros elevada al cuadrado).
- Tipo de variable: Cuantitativa, numérica, continua.
- Escala de medición: De razón.

Valores de referencia de acuerdo OMS

BAJO PESO	NORMAL	SOBREPESO	OBESIDAD
<18.5	18.5 - 24.9	25.0-29.9	GRADO I 30.0 - 34.9
			GRADO II 35.0 - 39.9
			GRADO III > 40.0

NOM - - 25.0 - 26.9 > 27
 IMC = Peso actual (kg)/ Estatura (m) ² IMC saludable* < 24
 Peso saludable IMC saludable = (24) « Talla en (m ²)
 Rango peso saludable: IMC saludable (escoger un IMC menor a 25) ejemplo: (24.9) « 1.60 m ²
 Peso saludable mínimo = 18.5 « 2.56 = 47.3 Peso saludable máximo = 24.9 « 2.56 = 63.7

Índice Cintura Cadera (ICC):

- Definición Conceptual: Indicador que evalúa la distribución del tejido adiposo. Esta es una medida aceptable para evaluar el contenido de grasa abdominal. Los puntos de corte por sexo pueden ser utilizados para identificar el incremento relativo de riesgo para el desarrollo de obesidad asociado a factores de riesgo en muchos adultos con un IMC de 25 a 34.9 kg/ (m) ²
- Definición Operacional: Se obtiene al dividir en centímetros la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera, es un predictor independiente de factores de riesgo y morbilidad.
- Tipo de variable: Cuantitativa, numérica, continua
- Escala de Medición: Razón

Valores de Índice de Cintura Cadera

Riesgo	Hombres	Mujeres
--------	---------	---------

Alto	> 0.95	> 0.85
Moderado	0.90 - 0.95	0.80 - 0.85
Bajo	< 0.90	< 0.80

Circunferencia de Cintura (CC).

- Definición conceptual: Es un indicador que evalúa el riesgo de las comorbilidades más frecuentes asociadas a la obesidad, caracterizado por un exceso de grasa abdominal. Riesgo para desarrollar complicaciones metabólicas relacionadas con la obesidad de acuerdo con la CC.
- Definición operacional: La medición de la CC debe realizarse alrededor del paciente parado con el torso desnudo, sin calzado, con los talones juntos y los brazos colgando en espiración completa. La cinta de medición debe ser de un material no extensible, colocada perpendicular al eje longitudinal del cuerpo y horizontal al piso. En un entorno de investigación la medición debe realizarse 3 veces.
- Tipo de variable: Cuantitativa, numérica, discreta
- Escala de medición: Intervalo
- Valores de Referencia:

	Riesgo de complicaciones metabólicas	
	Incrementado	Sustancialmente incrementado
Hombres	94 cm	102 cm
Mujeres	80 cm	88 cm

Síndrome Metabólico

- Definición conceptual: El síndrome de resistencia a la insulina (RI) se define como la disminución del efecto de la insulina, o una disminución de la respuesta o sensibilidad de los efectores de la acción biológica de ella a una concentración de insulina dada, para ejercer su acción biológica sobre los tejidos sensibles a ella, con la consiguiente elevación de los niveles de insulina para mantener la homeostasis metabólica.
- Definición operacional:
 - Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥ 150 mg
 - HDL-C bajo: HDL-Colesterol < 40 mg% en hombres y < 50 mg% en mujeres
 - Glucemia en ayunas ≥ 100 mg%
 - Perímetro de cintura aumentado: > 88 cm en mujeres y > 102 cm en hombres
 - Hipertensión arterial: tensión arterial $\geq 130/85$ mmHg
- Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- Escala de medición: Si y no

PROCEDIMIENTOS Y METODOLOGÍA

Procedimientos

- A todos los sujetos que fueron identificados como sanos de acuerdo a los criterios del BCS CMN SXXI, se les invito a participar en el protocolo de investigación, explicándoles claramente en qué consiste el proyecto y los objetivos
- La persona que decidió aceptar participar, se le pedio su consentimiento firmado ANEXO 1

- Se le realizó una historia clínica. Los datos clínicos de los individuos fueron recolectados por médicos residentes a partir de la entrevista. ANEXO 2
- Se le realizó una caracterización antropométrica, midiendo su estatura, peso, cintura y cadera, para calcular el IMC y el ICC. ANEXO 3
- Se obtuvieron muestras sanguíneas de todos los individuos con ayuno previo de 8 horas, necesario para la determinación de lípidos. Las muestras se centrifugaron a 4 000 rpm durante 15 minutos y los sueros se analizaron con un equipo ILab 350 (Instrumentation Laboratory SpA, España) Se realizó la medición de perfil de lípidos (Col, TG, C-HDL y C-LDL).

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de la estadística descriptiva: Se utilizó para las variables nominales distribución y porcentajes, para las variables cuantitativas continuas o discretas media y desviación estándar y/o mediana y percentiles. Para el análisis estadístico inferencial se utilizó prueba de Chi cuadrada para las variables categóricas y prueba de T de Student y/o Prueba U de Mann para las variables cuantitativas.

El coeficiente de correlación se obtuvo a través del coeficiente de correlación de Spearman. Se utilizó el programa estadístico SPSS para Windows versión 17.

9. CONSIDERACIONES ETICAS

- Se obtuvo consentimiento informado de los pacientes.
- Se extrajeron muestras sanguíneas una sola vez, lo cual representa un riesgo mínimo para el paciente. No se realizaron estudios invasivos.
- Los datos clínicos requeridos se recabaron por los médicos residentes encargados de la exploración física inicial.
- En este estudio no se administraron medicamentos.
- Este estudio se apegó a la norma de ética de la Ley General de Salud y la declaración de Helsinki, enmendada en 1993. Así como el código sanitario de los Estados Unidos Mexicanos.

10.RESULTADOS

Se estudió un total de 1529 pacientes que cumplieron con los criterios establecidos por el Banco Central de Sangre para ser donadores; a todos se les realizó una entrevista y determinación de medidas antropométricas así como toma de muestras sanguíneas en ayuno para realización de estudios de laboratorio. De la población estudiada se encontró predominio del sexo masculino (69%). (Fig.1).

Las características demográficas generales de la población en base a género, edad, medidas antropométricas y valores de laboratorio, se detallan en la Tabla 1. La edad promedio de la población estudiada fue de 44.51 ± 6.87 con un peso promedio de 77.48 ± 12.49 y una talla de 1.64 ± 0.08 . La mediana del Índice de Masa Corporal (IMC) fue de 28, lo anterior destaca que una proporción significativa de la población estudiada tiene sobrepeso y obesidad.

De acuerdo a los criterios establecidos por el ATPIII se identificó a aquellos pacientes que cumplían con los parámetros para el diagnóstico de síndrome metabólico (SM). Los parámetros encontrados en la población estudiada fueron los siguientes: cintura abdominal en cm (93.90 ± 9.93), la presión sistólica y diastólica con valores de 120(90-178 mmHg) y 74.77 ± 8.41 mmHg respectivamente, glucosa de 91 (50-388mg/dl), Lipoproteína de Alta Densidad (HDL) de 43 (16-142mg/dl) y triglicéridos que fueron de 165(39-3237mg/dl).

Se realizó un análisis de acuerdo a la presencia o no de síndrome metabólico (Grupo I sin SM y Grupo II con SM), las características basales cada grupo se muestran en la Tabla 2. Es de destacar que la distribución de acuerdo al sexo fue diferente debido a un mayor porcentaje de pacientes del sexo masculino en el grupo I, no así la edad que fue similar en ambos grupos. Respecto a las medidas antropométricas se encontró diferencias estadísticamente significativas en el peso, talla, cintura abdominal, IMC, cadera y ICC así como también hubo diferencias en los valores de presión arterial tanto sistólica como diastólica.

Con respecto a los parámetros bioquímicos, destaca que los valores de glucosa y los triglicéridos fueron mayores en el grupo de pacientes con SM. Y aunque los niveles de HDL, presentan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, los valores están muy por debajo de los niveles recomendados por el ATP III. En lo referente a los niveles de insulina y valores del índice de HOMA (HOMA-IR), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Para el análisis de acuerdo a la distribución por sexo en pacientes con y sin SM, en el género femenino (Tabla 3), se encontró diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de sus variables, tanto antropométricas como bioquímicas. Destaca solo que la edad y la talla fueron similares en ambos grupos.

En la Tabla 4 se observa la distribución para el grupo de pacientes del sexo masculino en base a la presencia y ausencia de síndrome metabólico. Una de las diferencias importantes a destacar es que los niveles de insulina en ayuno y HOMA-IR tuvo un comportamiento similar en ambos grupos. En el resto de los parámetros evaluados si se aprecia que existen diferencias estadísticamente significativas tanto a las medidas antropométricas como en los valores de glucosa, HDL y triglicéridos.

Finalmente al estimar la asociación entre los valores elevados de HOMA-IR en pacientes con y sin síndrome metabólico, solo en la población del sexo femenino, se observó que la presencia de valores de HOMA-IR por arriba de 2.5 fue mayor en el grupo con síndrome metabólico, alcanzando una diferencia estadísticamente significativa. No así en la población de pacientes del sexo masculino donde no hubo diferencias. (Tabla 5)

Al evaluar la correlación respecto a los niveles de insulina y HOMA-IR se encontró una correlación alta con un coeficientes de correlación de Spearman significativa ($r_s = 0.95$). Lo que traduce que a mayor incremento en los niveles de insulina plasmática existe una elevación en el HOMA-IR.

11. DISCUSIÓN

El panorama epidemiológico en México en cuanto a enfermedades crónicas no transmisibles es motivo ya de una gran preocupación. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT2006), el 70% de los habitantes en México tiene sobrepeso u obesidad, la prevalencia de hipertensión arterial es del 30.8% y de diabetes del 7%. Las complicaciones propias de estas enfermedades y del síndrome metabólico (SM), tales como las enfermedades cardiovasculares, son la primera causa de mortalidad en el país. (Prev MET) En el 2007, los datos del estudio Frimex (Factores de Riesgo en México) mostraron que 71.9% de los 140,017 pacientes tenían sobrepeso u obesidad, 26.5% hipertensión y 40% hipercolesterolemia; 35.5% de los hombres y 18.1% de las mujeres eran fumadores y 19.4% presentaba diabetes. Todo lo anterior incrementa el riesgo cardiovascular y la probabilidad del SM.(Prev)

En este estudio se evaluó la asociación entre la identificación de SM y la resistencia a la insulina (RI) evaluada mediante el HOMA-IR, ya que esta alteración se ha encontrado con mayor frecuencia en estos pacientes. (rev cub)

En un estudio llevado a cabo en población iraní (pob iraní), se encontró que existe una asociación significativa entre la RI y SM, siendo ésta mayor en pacientes que cumplieron los criterios de la ATPIII para SM. Sin embargo, en nuestra población de estudio, se encontró una asociación significativa entre el

valor establecido para RI e identificación de SM pero sólo en el grupo del sexo femenino, no así en el grupo masculino.

En un estudio realizado en población mexicana (prev smet) se encontró que independientemente de los criterios diagnósticos que se utilicen para la clasificación de SM, los componentes prevalentes son la obesidad abdominal determinado por la circunferencia abdominal, la RI, la hipertrigliceridemia y HDL. Lo cual concuerda en nuestra población de estudio en el grupo con SM pues las mismas variables tuvieron una diferencia estadística.

12. CONCLUSIONES

Es controversial el uso de índice de HOMA para la determinación de la resistencia a la insulina y su relación con síndrome metabólico ya que no existe un valor estandarizado y varía de población a población.

En nuestro estudio no existe asociación entre el valor de HOMA y el diagnóstico de síndrome metabólico, únicamente existió relación entre los valores y el grupo femenino, no así para el masculino.

13. TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Distribución en base al sexo en la población estudiada.

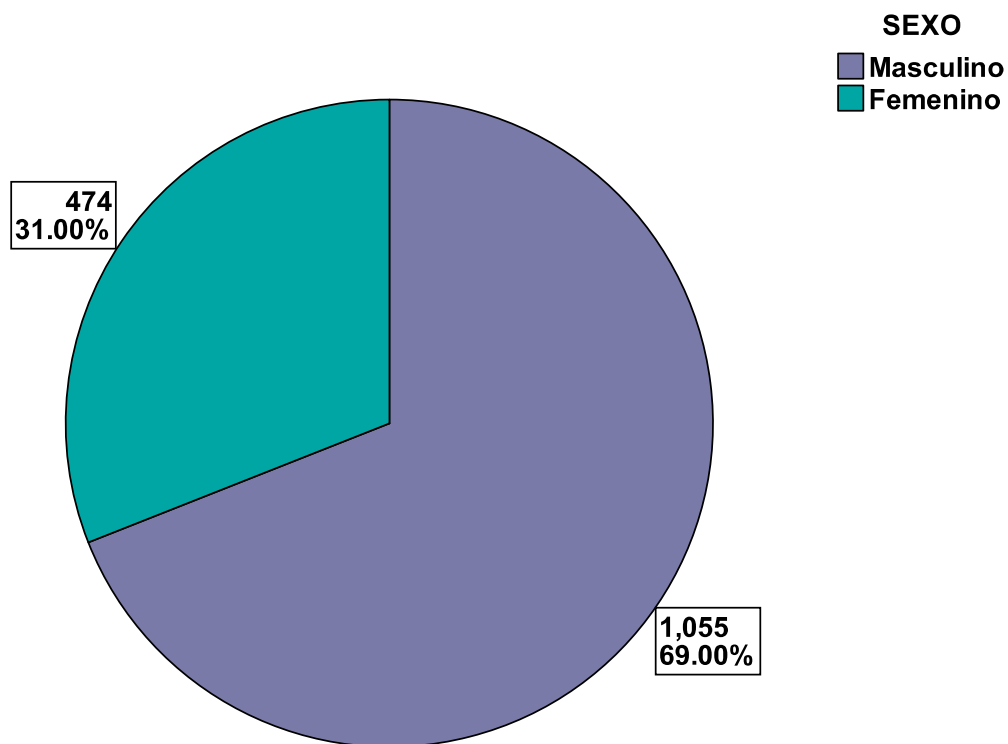


Tabla 1. Distribución de las características demográficas de la población.

Sexo (masculino)*	69%
Edad**	44.51± 6.87
Peso**	77.48 ± 12.49
Talla	1.64 ± 0.08
IMC***	28.01 (19.15 - 47.61)
Cintura abdominal**	93.90 ± 9.93
Cadera***	103 (60 – 146)
ICC***	0.91 (0.59 – 1.83)
Sistólica***	120 (90 – 178)
Diastólica**	74.77 ± 8.41
Glucosa***	91 (50 – 388)
HDL***	43 (16 – 142)
Triglicéridos***	165 (39 – 3237)
Insulina***	8.91 (2.03 - 87.20)
HOMA-IR***	2.04 (0.42 – 17.92)

IMC: Índice de Masa Corporal; ICC: Índice cintura cadera; HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad; HOMA-IR: Índice de HOMA (Homeostasis Model Assesment).

*Datos expresados en porcentaje; **Datos expresados en media y desviación estándar;

***Datos expresados en mediana, valor mínimo y máximo.

Tabla 2. Distribución de las características de acuerdo a la presencia de Síndrome Metabólico.

	Sin Síndrome Metabólico T = 1013(66.3%)	Con Síndrome Metabólico T = 516 (33.7%)	p
Sexo Masculino (Porcentaje)	757 (49.64%)	298 (19.48%)	< 0.001*
Edad (X y DS)	44.42 ± 6.76	44.69 ± 7.09	0.480**
Peso (X y DS)	75.22 ± 10.80	81.92 ± 14.29	< 0.001**
Talla (X y DS)	1.65 ± 0.08	1.64 ± 0.09	< 0.001**
IMC (Mediana)	27.33 (19.15-45.67)	30.03 (21.50-47.61)	< 0.001***
Cintura (X y DS)	91.71 ± 8.81	98.19 ± 10.58	< 0.001**
Cadera (Mediana)	102 (72-146)	107 (60-146)	< 0.001***
ICC (Mediana)	0.91 (0.59-1.11)	0.91 (0.73-1.83)	< 0.001***
Sistólica (Mediana)	117 (90-170)	130 (90-178)	< 0.001***
Diastólica (X y DS)	73.08 ± 7.16	78.10 ± 9.62	< 0.001***
Glucosa (Mediana)	89 (50-388)	95 (65-286)	< 0.001***
HDL (Mediana)	46 (16-142)	38 (20-123)	< 0.001***
Triglicéridos (Mediana)	146 (39-950)	198.5 (49-3237)	< 0.001***
Insulina (Mediana)	8.93 (2.03-87.20)	8.75 (2.04-67.40)	0.865***
HOMA-IR (Mediana)	2.02 (0.42-17.92)	2.07 (0.46-13.98)	0.021***

IMC: Índice de Masa Corporal; ICC: Índice cintura cadera; HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad; HOMA-IR: Índice de HOMA (Homeostasis Model Assesment).

*Prueba de Ji cuadrada; ** Prueba t de Student; ***Prueba U de Mann-Whitney.

Tabla 3. Distribución de las características en ambos grupos del sexo femenino.

SEXO FEMENINO			
	Sin Síndrome Metabólico T = 256	Con Síndrome Metabólico T = 218	p
Edad (X y DS)	45.18 ± 6.41	44.33 ± 7.17	0.172*
Peso (X y DS)	66.71 ± 9.91	74.44 ± 12.61	< 0.001*
Talla (X y DS)	1.56 ± 0.06	1.56 ± 0.06	0.607*
IMC (Mediana)	26.63 (19.17-45.67)	30.05 (21.50-47.61)	< 0.001**
Cintura (X y DS)	86.20 ± 9.37	94.52 ± 10.44	< 0.001*
Cadera (Mediana)	101 (72-146)	107 (78-146)	< 0.001**
ICC (Mediana)	0.85 (0.59-1.07)	0.88 (0.73-1.18)	< 0.001**
Sistólica (Mediana)	112 (94-170)	123 (90-160)	< 0.001**
Diastólica (X y DS)	70.89 ± 6.89	75.59 ± 9.31	< 0.001*
Glucosa (Mediana)	88 (58-140)	92 (65-225)	< 0.001**
HDL (Mediana)	47 (21-142)	39 (20-72)	< 0.001**
Triglicéridos (Mediana)	135 (39-517)	203.50 (56-3237)	< 0.001**
Insulina (Mediana)	8.25 (2.54-87.20)	8.99 (2.04-67.40)	0.035**
HOMA-IR (Mediana)	1.77 (0.49-17.22)	2.04 (0.49-13.98)	0.002**

IMC: Índice de Masa Corporal; ICC: Índice cintura cadera; HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad; HOMA-IR: Índice de HOMA (Homeostasis Model Assesment).

* Prueba t de Student; **Prueba U de Mann-Whitney.

Tabla 4. Distribución de las características en ambos grupos del sexo masculino.

SEXO MASCULINO			
	Sin Síndrome Metabólico T = 757	Con Síndrome Metabólico T = 298	p
Edad (X y DS)	44.17 ± 6.86	44.95 ± 7.02	0.098*
Peso (X y DS)	78.10 ± 9.50	87.39 ± 12.91	< 0.001*
Talla (X y DS)	1.68 ± 0.06	1.69 ± 0.06	0.001*
IMC (Mediana)	27.47 (19.15-45.55)	29.99 (21.97-44.81)	<0.001**
Cintura (X y DS)	93.57 ± 7.78	100.88 ± 9.87	< 0.001*
Cadera (Mediana)	102 (80-132)	106 (60-132)	<0.001**
ICC (Mediana)	0.92 (0.70-1.11)	0.94 (0.83-1.83)	<0.001**
Sistólica (Mediana)	118 (90-154)	130 (100-178)	<0.001**
Diastólica (X y DS)	73.82 ± 7.10	79.93 ± 9.45	< 0.001*
Glucosa (Mediana)	90 (50-388)	98 (66-286)	<0.001**
HDL (Mediana)	45 (16-126)	37 (20-123)	<0.001**
Triglicéridos (Mediana)	150 (40-950)	196 (49-1135)	<0.001**
Insulina (Mediana)	9.30 (2.03-59.00)	8.74 (2.17-62.20)	0.247**
HOMA-IR (Mediana)	2.09 (0.42-17.92)	2.08 (0.46-11.31)	.306**

IMC: Índice de Masa Corporal; ICC: Índice cintura cadera; HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad; HOMA-IR: Índice HOMA (Homeostasis Model Assesment).

* Prueba t de Student; **Prueba U de Mann-Whitney.

Tabla 5. Distribución de los valores del HOMA-IR en pacientes del sexo femenino y masculino.

≥ 2.5	Con Síndrome Metabólico	Sin Síndrome Metabólico	p
Femenino	128 (58.71%)	58 (29.29%)	< 0.001*
Masculino	110 (36.91%)	264 (34.87%)	0.98*

*Prueba de Ji cuadrada.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Loya Y, Carrasco K, Reyes G. Determinación de resistencia a la insulina mediante HOMA en una población escolar de Ciudad Juárez. 2° Congreso Nacional de Química Médica.
2. Fleitas EA. Síndrome X. Alto riesgo de enfermedad arterial. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc. 2002; 3: 68-74.
3. Chaila SB, Sánchez B. Resistencia a la insulina: actualización, métodos mínimos de diagnóstico. Rev Arg End y Met 2005; 42 :90-114.
4. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? Am J Clin Nutr 2006; 83: 1237-1247.
5. Pajuelo J, Pando R, Leyva M, Hernández K , Infantes R. Resistencia a la insulina en adolescentes con sobrepeso y obesidad. An Fac Med Lima 2006; 67: 23-29.
6. Gallo J, Aristizábal D, Segura A, Correa M, Zapata N. Relación de la resistencia a la insulina con la estructura, la función cardíaca y el metabolismo en adultos jóvenes no obesos. Acta Med Colomb 2008; 33: 117-126.
7. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. Cell 2001; 104: 517-529.
8. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF α , and obesity-induced insuline resistance. Science 1996; 271: 665-668.

9. Matsubara M, Chiba H, Maruoka S, Katayose S. Elevated serum leptin concentrations in women with components of multiple risk factor clustering syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 231-327.
10. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-1935.
11. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocytosecreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-953.
12. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with the metabolic syndrome X. *Diabetología* 1997; 40: 1286-1292.
13. Neel JV. Diabetes Mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-62.
14. Philips DJW. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetología* 1996; 39: 1119-22.
15. Najib S, Sánchez-Margalet V. Homocysteine thiolactone inhibits insulin signaling and glutathione has a protective effect. *J Mol Endocrinol* 2001; 27: 85-91.
16. Maddux BA, See W, Lawrence JC Jr, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. *Diabetes* 2001; 50: 404-410.

17. Sánchez-Margalet V. Modulation of insulin receptor signaling by pancreastatin in HTC hepatoma cells. *Diabetología* 1999; 42: 317-25.
18. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem* 2002; 277:1531-1537.
19. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005; 54:333-339.
20. González CA, Lavalle GF, Ríos GJ. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. México. Intersistemas editores; 2004. 30
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología* 1985; 28: 412-419.
22. Graffigna MN y col. Determinación del índice homa en sujetos presuntamente sanos. Estudio epidemiológico multicéntrico (resultados preliminares). *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2005; 42:12-19.
23. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005; 54:333-339.
24. Jung RT. Obesity as a disease. *British Medical Bulletin* 1997; 53: 307-321.

25. De Luis D y col. Relation of resistin levels with cardiovascular risk factors and insulin resistance in non-diabetes obese patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009; 84: 174-178.
26. Reaven GM. The individual components of the metabolic syndrome: is there a raison d'etre? *J Am Col Nutr.* 2007; 26:191-195.
27. Rizzo NS, Ruiz JR, Oja L, Veidebaum T, Sjöström M. Associations between physical activity, body fat and insulin resistance (homeostasis model assessment) in adolescent: the European Youth Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 586-92.
28. Williams K, Bertoldo A, Kinahan P, Cobelli C, Kelley DE. Weight loss-induced plasticity of glucose transport and phosphorylation in the insulin resistance of obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1619-1626.
29. Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM, Carmichael S, Vitolins MZ, Rewers JM et al. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 79-87.
30. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intraabdominal fat. *Diabetes* 2003; 52:172-179.
31. Adams JM, Pratipanawatr T, Berria R, Wang E, De Fronzo RA, Sullards MC et al. Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin-resistant humans. *Diabetes* 2004; 53: 25-31.

32. Lteif A, Vaishnara P, Baron AD, Mather KY. Endothelin limits insulin action in obese. Insulin resist humans. *Diabetes* 2007; 56: 728-734.
33. Piche ME, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J, Lemieux S. Contribution of abdominal visceral obesity and insulin resistance to the cardiovascular risk profile of postmenopausal women. *Diabetes* 2005; 54: 770-777.
34. Grundy S y col. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 112:2735-2752.
35. Rodríguez A, Sánchez M, Martínez L. Síndrome metabólico. *Rev Cubana Endocrinol* 2002; 13: 238-252.
36. Zimmet P, Alberti G, Serrano M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol* 2005; 59:1371-1376.
37. Pineda C. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colombia Médica* 2008; 39:96-106.
38. Federspil G, Nisoli E, Vettor R. A critical reflection on the definition of metabolic syndrome. *Pharmacological Research* 2006; 53:449-456.
39. Cheal K y col. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 1196-1200.
40. Programa Nacional de Salud 2007-2012. Secretaría de Salud 2007.
41. González A y col. Prevalencia del síndrome metabólico entre adultos mexicanos de la OMS, NCEP-ATIII. *Revista Médica del Hospital General* 2008; 71: 11-19.

42. Munguía C, Sánchez R, Hernández D, Cruz M. Prevalencia de dislipidemias en una población de sujetos en apariencia sanos y su relación con la resistencia a la insulina. *Salud Pública de México* 2008; 50: 376-382.
43. Esteghamati y col. Optimal threshold of homeostasis model assessment for insulin resistance in an Iranian population: the implication of metabolic syndrome to detect insulin resistance. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009; 84: 279-287.

16. ANEXOS

Peso corporal: Se utilizó una balanza de plataforma tipo CAM, capacidad de 150 kg. Los sujetos fueron pesados sin calzado y ropa ligera, registrándose el peso completo en kilogramos y gramos,

Longitud corporal: la estatura fue tomada en posición de pie, mediante el estadímetro incluido en la balanza. El sujeto fue medido sin calzado ni objetos en la cabeza, luego de realizar una inspiración profunda y haciendo contactar con ella un tope móvil, se registro en cm.

Circunferencia abdominal: se utilizó cinta métrica flexible, inextensible, milimetrada, con un ancho no mayor a 5 mm. Procedimiento con el paciente de pie, se pasó la cinta alrededor del abdomen, 1 cm aproximadamente por arriba de las crestas ilíacas. La lectura se realizó a la altura del ombligo.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN BIOQUÍMICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

Lugar y Fecha _____

El objetivo del estudio es: **VALORAR EL ÍNDICE DE HOMA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO EN UNA POBLACIÓN MEXICANA SANA**

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: La realización de una entrevista, exploración física y toma de medidas antropométricas así como la obtención de 10mL de sangre por medio de una punción venosa para la realización de un perfil bioquímico. No se administrará ningún tipo de medicamento ni se realiza ningún procedimiento invasivo.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación en el estudio, que podrían ser los siguientes: Dolor o hematoma en sitio de punción.

El investigador responsable se ha comprometido a darme la información oportuna sobre cualquier procedimiento, responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se lleven a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.

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

Nombre y firma del paciente

Nombre y Firma del Investigador

Testigo 1

Testigo 2

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN BIOQUÍMICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI**

Fecha_____ Folio_____

1. FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Nombre_____

Edad_____ Genero (M) (F) Estado Civil_____

Escolaridad_____

2. ANTECEDENTES PATOLOGICOS

Diagnóstico de:

Diabetes Mellitus (SI) (NO)	HTA (SI) (NO)
IAM (SI) (NO)	EVC (SI) (NO)
EVC (SI) (NO)	AVC (SI) (NO)
DISLIPIDEMIA (SI) (NO)	TABAQUISMO (SI) (NO)
ALCOHOLISMO (SI) (NO)	
EJERCICIO (SI) (NO)	Días_____ Tiempo (hrs)_____

3. EXPLORACION FISICA

Peso_____Kg.

Cadera_____cm.

Mujeres > 88 cm

Hombres > 102 cm.

Talla_____cm.

Cintura_____cm

Frecuencia Cardíaca_____

Frecuencia Respiratoria_____

IMC _____

Normal < 25 (kg/m²)

Sobrepeso 25-27

Obesidad >27

Temperatura °C._____

TA ____/____mmHg.

Normal <120/80 ()

Prehipertensión 120-139/80-89 ()

Hipertensión ()

Etapa 1 140-159/90-99 ()

Etapa 2 160-179/100-109 ()

Etapa 3 >180 ()

4. BIOQUÍMICA

Glucosa Sérica_____

Insulina_____

HOMA_____

Perfil Lipídico

Colesterol_____

LDL_____

HDL_____

TRIGLICÉRIDOS_____

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2007	2009			
	Marzo	Mayo	Juni	Juli	Agosto
Aplicación de encuestas y toma de muestras					
Realización de estudios de laboratorio					
Recolección, recuento y síntesis de los datos					
Análisis estadístico y resultados					



Programado



Realizado incluir hasta abril y mayo y junio recolección...