Curso 2012/13
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/6
I.S.B.N.: 978-84-15910-63-3

SARA FARRÁIS VILLALBA

Estudio de la resistencia a la insulina en la población adulta de Canarias

Director
ANTONIO CABRERA DE LEÓN

SERVICIO DE PUBLICACIONES
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

DEDICATORIA

A Marcos, mi padre, por sus consejos y apoyo.
Gracias por despertar en mi la medicina, profesión
exigente y, a la vez, maravillosa, de la que me siento
afortunada de poder disfrutar.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, Macu, y mis hermanos, Marcos, Sergio y Luis, por su cariño, generosidad y por estar cerca en todo momento.

Al Dr. Antonio Cabrera, por su paciencia, dedicación y supervisión, así como su constante apoyo personal desde el planteamiento inicial de la tesis hasta la elaboración de esta memoria.

Al grupo de trabajo CDC-Canarias por la inestimable colaboración en esta tesis doctoral.

A mis amigos y amigas que siempre me animaron a seguir adelante y estuvieron cuando los necesité.

A todos, GRACIAS.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Preámbulo .13
1.2 Resistencia a la insulina .14
1.2.1 Definición de resistencia a la insulina .14
1.2.2 Patogenia de la Diabetes Mellitus tipo 2 .16
1.2.3 Obesidad abdominal, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular .17
1.2.4 Estimación de la resistencia a la insulina .21
1.2.4.a Métodos directos .22
1.2.4.b Métodos indirectos .24
1.2.4.c Otros métodos aplicables en el ámbito de la Atención Primaria. .27
1.3 Confluencia histórica entre síndrome metabólico y resistencia a la insulina .29
1.3.1 Concepto de síndrome metabólico .29
1.3.2 Epidemiología. Prevalencia del síndrome metabólico .32
1.3.3 Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular .34
1.3.4 Fisiopatología del síndrome metabólico .35
1.4 Conflicto entre síndrome metabólico y resistencia a la insulina .36
1.5 Justificación y objetivos .38

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 El CDC de Canarias .41
2.2 Diseño del estudio .41
2.2.1 Participantes del estudio .41
2.2.2 Selección y reclutamiento de los participantes .42
2.2.3 Criterios de inclusión y de exclusión .43
2.2.4 Cronología del trabajo de campo .43
2.2.5 Proceso del control de calidad .48
2.3 Variables estudiadas .48
2.3.1 Variables antropométricas .48
2.3.2 Variables biomédicas .49
2.3.3 Variables bioquímicas .49
2.3.4 Variables de estilo de vida .49
2.3.5 Factores de riesgo cardiovascular .51
2.3.5.a Diabetes Mellitus .51
2.3.5.b Hipertensión arterial .51
2.3.5.c Hipercolesterolemia .51
2.3.5.d Definición de síndrome metabólico .51
2.3.5.e Estimación de la resistencia a la insulina .52
2.3.6 Miscelánea .53
2.4 Análisis estadístico .53

III. RESULTADOS

3.1 Características demográficas .55
3.2 Características antropométricas .56
3.3 Características biomédicas y bioquímicas .58
3.4 Prevalencia del síndrome metabólico .59
3.5 Características de los factores de estilo de vida .60
3.6 Prevalencia y distribución de la resistencia a la insulina .61
3.7 Relación entre la resistencia a la insulina y la obesidad, hipertensión arterial y dislipemia .66
3.8 Relación entre la resistencia a la insulina y los factores de estilo de vida .78
3.9 Análisis multivariado .85
3.9.a Ajustes por edad y sexo .85
3.9.b Ajustes por edad, sexo y las restantes variables estudiadas .90
3.9.c Modelos de regresión de riesgos proporcionales .101

IV. DISCUSIÓN

4.1 Introducción .105
4.2 Análisis de las características clínicas y bioquímicas estudiadas .107
4.3 Análisis de la prevalencia del síndrome metabólico .108
4.4 Análisis de las características del estilo de vida .109
4.5 Análisis de la prevalencia de la resistencia a la insulina .110
4.6 Análisis de la relación de la resistencia a la insulina con la obesidad, hipertensión arterial y dislipemia .111
4.7 Análisis de los principales factores de estilo de vida asociados a la resistencia a la insulina .115
4.8 Análisis multivariado. Relación de las mediciones antropométricas de obesidad con la resistencia a la insulina .115
4.9 Análisis multivariado de los determinantes de la prevalencia de resistencia a la insulina .117
4.10 Riesgo de diabetes mellitus tipo 2 que genera cada uno de los indicadores de resistencia a la insulina .122

V. CONCLUSIONES .125

VI. BIBLIOGRAFÍA .127

VII. ÍNDICE DE SIGLAS .141

I. Introducción

1.1. PREÁMBULO

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son, junto con el cáncer, obesidad y diabetes mellitus (DM) tipo 2, los principales problemas de salud pública en los países industrializados; actualmente, siguen constituyendo la primera causa de muerte y hospitalización en la población española. Las prevalencias de estas enfermedades se ha incrementado en la mayoría de los países occidentales, probablemente debido a unos malos hábitos dietéticos e inactividad física.[1,2]

En España existen importantes diferencias geográficas en la mortalidad cardiovascular observada en los últimos años. Los valores más altos se presentan en las Islas Canarias y en las regiones peninsulares del sur y levante, y los más bajos, en el centro y norte de España.[3] No se conocen con exactitud cuáles son las razones de este patrón geográfico, pero sí que es compartido con otras muchas enfermedades crónicas, por lo que los factores determinantes pueden llegar a ser comunes.

Nuestro país presenta un patrón de muerte coronaria similar al resto de países mediterráneos y muy inferior al del resto de países del centro y norte de Europa y Norteamérica. Las razones de esta muerte coronaria baja respecto a otros países europeos no se conoce exactamente, aunque desde los años 60 se ha considerado que la dieta mediterránea puede contribuir a ello.[3,4]

Actualmente en Canarias, dos de las enfermedades de mayor prevalencia son las ECV y la DM tipo 2, íntimamente relacionadas con los hábitos alimentarios y la obesidad. De ahí el interés creciente por su estudio y detección precoz con objeto de prevenir estas graves complicaciones.[3]

Hoy en día no se discute que una alimentación adecuada junto con la actividad física regular y el abandono del hábito tabáquico, así como el control de los principales factores de riesgo cardiovascular, siguen siendo las principales estrategias de prevención primaria frente a las ECV.

El abordaje conjunto de todos estos factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, obesidad y DM tipo 2), conocidos como tradicionales y ampliamente estudiados en las últimas décadas, han dejado paso a que en los últimos años se discuta sobre otros posibles factores de riesgo que puedan influir en la evolución hacia DM y/o la aparición de ECV, cobrando especial importancia la resistencia a la insulina (RI).[5-10]

En la literatura científica hay varios estudios publicados que resaltan la importancia de determinar la RI y su relación con los eventos cardiovasculares. En el “San Antonio Heart Study”,[11] en el que participaron un total de 2564 sujetos no diabéticos y con un seguimiento de 8 años, se objetivó que los sujetos pertenecientes al quintil superior de RI (se determinó según índice HOMA) tenían aproximadamente 2,5 veces más incidencia de eventos cardiovasculares. En el “Botnia Study” [12] participaron un total de

3606 sujetos no diabéticos y con un seguimiento de 6.9 años; se objetivó que aquéllos que presentaban RI incrementaban 1.5 veces más la incidencia de enfermedad cardiovascular . Similares resultados se publicaron en el *"*Bruneck Study*"*.[13]

Fue Gerarld Reaven quien, en 1988, ante la coexistencia en un mismo individuo de diferentes factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, diabetes, HTA y dislipemia, describió una entidad clínica que denominó "Síndrome X" defendiendo, con el paso de los años, que su base fisiopatológica común consistía en la RI.[7] En las últimas décadas, debido a la importante relación entre estos factores de riesgo y las enfermedades metabólicas, se prefiere el término de "Síndrome Metabólico" (SM). [14]

Desde las primeras investigaciones hasta la actualidad se ha incrementado el interés en el estudio de este síndrome y sus bases fisiopatológicas, enmarcado en la epidemia de la obesidad, diabetes y ECV que existe en el mundo desarrollado actual.

1.2. RESISTENCIA A LA INSULINA

1.2.1. Definición de resistencia a la insulina

Himsworth, en 1936, introdujo el concepto de "resistencia a la insulina" (RI) al encontrar cierta variabilidad individual en el efecto hipoglucemiante de una dosis determinada de insulina, [15] aunque también se atribuye la paternidad del concepto al profesor Gerarld Reaven quien, en 1988, ante la coexistencia en un mismo individuo de diferentes factores de riesgo cardiovascular (como la obesidad, diabetes, hipertensión y dislipemia), describió una entidad que denominó "síndrome X" o "síndrome de resistencia a la insulina" al considerar que la RI era la base fisiopatológica común entre todos estos factores.[7] En la actualidad, la nomenclatura más extendida a esta asociación de factores de riesgo cardiovascular es la de "síndrome metabólico" (SM).[14]

La RI es una situación patológica caracterizada por una disminución de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos diana (muscular esquelético, hígado o tejido adiposo) a la acción de la insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. *Facchini et al* mostraron que era un predictor independiente de un gran número de enfermedades, entre ellas la DM tipo 2 y las ECV.[16]

El mantenimiento de la homeostasis de la glucosa depende de una adecuada función secretora de la insulina y de una capacidad efectora normal de ésta en los tejidos periféricos. La progresión que se puede objetivar desde un metabolismo normal de los hidratos de carbono a prediabetes y, posteriormente, al desarrollo de DM se asocia a la RI y a la hiperinsulinemia compensatoria.

La RI se caracteriza por un déficit de acción de la insulina en los tejidos periféricos aún en presencia de concentraciones sanguíneas elevadas (hiperinsulinemia). Las alteraciones fundamentales que caracterizan a la RI se encuentran a nivel del postreceptor. Las consecuencias fisiológicas que ocurren durante el ayuno es que "el déficit funcional" de insulina estimula la síntesis hepática de glucosa, que es la principal causante de la hiperglucemia en ayunas. Esta hiperglucemia es, a su vez, un potente estímulo para las células beta pancreáticas, por lo que se segrega una mayor cantidad de insulina. El resultado de toda esta situación es un estado de hiperglucemia e hiperinsulinemia.

En las fases postabsortivas, la carga exógena de glucosa no es captada correctamente por los tejidos insulinodependientes (músculo y tejido adiposo, sobre todo) y el principal mecanismo de la hiperglucemia es posprandial. Esta alteración supone, a su vez, un estímulo para la liberación y la sín-

tesis hepática de glucosa a partir de la glucogenolisis y la neoglucogénesis, así como para la secreción pancreática de insulina.

Este hiperinsulinismo tiene un efecto tóxico per se (tabla 1) que induce hipertensión, liberación de ácidos grasos libres (AGL) y lesión endotelial, todos ellos factores predisponentes de la aterosclerosis. Es por ello que la RI se ha determinado como un factor de riesgo independiente de ECV y DM tipo 2, además de poder contribuir también al desarrollo de otras enfermedades como el síndrome de ovario poliquístico, enfermedad del hígado graso no alcohólico, apnea obstructiva del sueño...[17]

Muchos autores defienden que la existencia de RI juega un papel primordial en el desarrollo del SM, en gran parte debido a la implicación de la RI y/o su hiperinsulinemia compensatoria en la aparición de factores de riesgo también incluidos en el SM. En el "San Antonio Heart Study" y "Bruneck Study" se observó que la RI determinada según el modelo HOMA era muy frecuente entre individuos que presentaban alteraciones metabólicas.[11,13] El grado de RI se correlacionaba con el número de alteraciones presentes y, cuando estas alteraciones se presentaban conjuntamente en un mismo individuo, se objetivaba mayor grado de insulin-resistencia.

TABLA 1: ALTERACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS CON LA RI O HIPERINSULINEMIA COMPENSATORIA

1.- Alteración de la glucosa basal (GBA) / alteración de la tolerancia a la glucosa (ITG)
2.- Dislipemia • ↑ Triglicéridos • ↓ HDLc • ↑ Acumulación postprandial de las lipoproteínas ricas en TG
3.- ↑ Concentración plasmática de ácido úrico
4.- Marcadores de inflamación: leucocitosis, ↑ PCR
5.- Disfunción endotelial • ↑ adhesión de células mononucleares • ↑ concentración plasmática de moléculas de adhesión • ↓ vasodilatación dependiente del endotelio
6.- Factores procoagulantes (↑ PAI – 1, fibrinógeno)
7.- Síndrome de ovario poliquístico
8.- Apnea del sueño

HDLc: colesterol unido a lipoprototeínas de alta densidad ; PCR: proteína C reactiva ;
TG: triglicéridos ; PAI: factor inhibidor de la activación del plasminógeno.

1.2.2. Patogenia de la Diabetes Mellitus tipo 2

La Diabetes Mellitus (DM) es un problema creciente de salud pública que amenaza con alcanzar niveles de pandemia hacia el año 2030.[18] Es una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario, no sólo por su alta prevalencia, sino también por las complicaciones crónicas macro y microvasculares que produce, así como por su elevada tasa de mortalidad.

Según las Encuestas Nacionales de Salud de España, la prevalencia de DM conocida en la década de 1990 era de aproximadamente un 6 %, mientras que en la de 2000 había aumentado hasta el 12-14 %.[19] Las causas de este incremento progresivo probablemente sean la combinación del envejecimiento de la población, el descenso de la mortalidad y el incremento de la obesidad, consecuencia ésta de los importantes cambios en el estilo de vida (sedentarismo y dietas con alto contenido calórico y grasas saturadas) que se han producido en prácticamente todo el mundo.

Se estima que en España la prevalencia de DM es de un 6,2 % para los grupos de edad entre 30-65 años y del 10 % para el grupo entre 30-89 años.[19] Identificar, por tanto, a los diabéticos no diagnosticados es muy importante, ya que el control adecuado de la glucemia y los factores de riesgo cardiovascular asociados reduce sustancialmente las complicaciones de la enfermedad.[20]

Los resultados de la Encuesta Nutricional de Canarias de 1997-1998 muestran que la prevalencia de DM es 3 puntos superior a la media nacional (8,7 % en Canarias).[21] Los datos publicados en el 2008 sobre el estudio CDC de Canarias nos muestran que la prevalencia de la DM 2 es del 11 % (12 % en varones y 10 % en mujeres).[22] Otros datos, quizás de interés, en esta publicación, fueron que la prevalencia de la obesidad rondaba el 30 % en ambos sexos, el sobrepeso el 38 % (en los varones alcanzó el 45 % y en las mujeres el 33 %) y el sedentarismo el 60 % (55 % en los varones y 71 % en las mujeres).

Canarias es la Comunidad Autónoma con mayor mortalidad por DM. Según datos del Instituto Carlos III en el año 2006, la tasa de mortalidad ajustada a la población europea por cada 100.000 habitantes debida a DM situaba a Canarias a la cabeza (31.2 en la provincia de Las Palmas de Gran Canaria y 27.4 en Santa Cruz de Tenerife).[23]

En la DM tipo 2, la forma más prevalente en el mundo, coexisten, habitualmente, dos defectos fisiopatológicos básicos de secuencia temporal variable. Un defecto en la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas y una resistencia a la acción de la hormona en los tejidos diana.[24] Ambos están condicionados por la interacción entre genes aún mal definidos (predisposición poligénica) y factores ambientales ligados, generalmente, al estilo de vida, una alimentación inadecuada por un excesivo aporte energético y una escasa actividad física.

Aún así, no se conoce con exactitud cuál es el defecto primario en la patogenia de la DM tipo 2. El déficit primario de la célula beta pancreática condicionaría, en un primer momento, la respuesta secretora de insulina, de modo que se estimularía la producción hepática de glucosa y habría un déficit de captación de la glucosa por parte de los tejidos periféricos (sobre todo tejido adiposo y muscular). Como consecuencia de la hiperglucemia, se produciría un estímulo para la secreción tardía de insulina que, en las primeras fases, daría lugar a una hiperinsulinemia compensatoria. Esta hiperinsulinemia, a su vez, potenciaría la RI por un mecanismo dependiente del receptor. A medida que la célula beta se deteriora más, la hiperinsulinemia no es compensatoria y aparece la hiperglucemia en ayunas, una intolerancia a la glucemia, o ambas, que se asocian con un aumento del riesgo de DM.[25]

Si la RI fuese el defecto inicial, la menor sensibilidad hepática y periférica induciría a la producción hepática de glucosa y una menor captación de glucosa en el músculo y el tejido graso, lo que a su vez estimularía la secreción de insulina. Cuando este mecanismo se perpetúa, la célula beta fracasa en cubrir las necesidades de insulina y aparece la hiperglucemia, que a su vez actúa como un mecanismo potenciador de la RI.

La RI parece estar, además, íntimamente relacionada con el tejido adiposo, especialmente con el depósito abdominal. Recientemente, Roger Unger y Lee han propuesto la *"teoría del depósito ectópico de la grasa"* para describir el papel que juega la obesidad abdominal en el desarrollo de las alteraciones metabólicas que se pueden presentar en los pacientes con DM tipo 2.[26]

El aumento de la grasa abdominal se relaciona con el número y el tamaño de los adipocitos presentes, los cuales, a su vez, dependen del equilibrio entre la proliferación, diferenciación y la apoptosis. La diferenciación de preadipocito a adipocito maduro se produce por la exposición de los preadipocitos a diferentes hormonas, entre ellas la insulina.

La insulina es capaz de inhibir la lipólisis del tejido adiposo. Por lo tanto, un defecto en la secreción de insulina podría estimular esta lipólisis y aumentar, a su vez, la liberación de AGL hacia el torrente sanguíneo. Los valores elevados de AGL disminuyen la sensibilidad a la insulina en el hígado y el tejido muscular provocando hiperglucemia. Además, estimulan la neoglucogénesis y son capaces de inhibir el catabolismo de la insulina, mecanismos que van a inducir, a la larga, a un estado de hiperglucemia, hiperinsulinemia y dislipemia.

Por otro lado, los adipocitos también pueden influir en la RI a través de su función endocrina. En contra de lo que se creía hasta hace poco, no sólo son un depósito de partículas de triglicéridos (TG) sino que tienen una intensa actividad secretora de moléculas biológicamente activas como la leptina y adiponectina. La leptina, según parece, regula la ingesta alimentaria y la RI en el tejido muscular; la adiponectina, en cambio, cuyas concentraciones están disminuidas en sujetos obesos, reduce la RI por medio de la oxidación de los AGL.[27]

En resumen, parece que la obesidad central, definida por la localización abdominal del tejido adiposo, ejerce un papel primordial en la génesis y mantenimiento de la RI por varios mecanismos ligados a la función metabólica y endocrina de los adipocitos. [28] Esta obesidad central [29,30,31] es la que se ha asociado con factores de riesgo metabólicos, como la HTA, dislipemia aterogénica (hipertrigliceridemia y descenso de las partículas HDLc) y RI, tanto en gente joven, como en gente adulta.[32,33,34]

1.2.3. Obesidad abdominal, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular

La obesidad es la enfermedad metabólica más frecuente en los países industrializados y tiene una probada repercusión sobre la salud pública, tanto por la elevada morbilidad que conlleva, como por el incremento de mortalidad que puede llegar a ocasionar.[35] Es una situación de causa compleja y multifactorial con interacción de una predisposición genética con factores ambientales (sedentarismo, excesivo consumo calórico, patrones culturales…).

En Estados Unidos, uno de los países con mayor prevalencia de obesidad, en 20 años (década de los 80 y 90), la tasa experimentó un espectacular incremento; se duplicó la población obesa, que pasó del 15 al 30 %. Los datos de las últimas encuestas (NHANES III) constatan el mantenimiento de esta tendencia; el 32 % de los adultos son obesos, predominando en la población con menor nivel económico.[36] Además, en el estudio de Framingham ("Framingham Offspring Study") se analizó de forma pros-

pectiva durante 30 años el riesgo de presentar obesidad en personas de 30-50 años, con normopeso y se comprobó que 1 de cada 4 desarrollaban obesidad.[37,38] En Europa, la prevalencia oscila entre el 10 y 30 %, correspondiendo las tasas más elevadas (> 20 %) a los países del este y sur de Europa.

En España, el estudio "SEEDO 2000" , con datos de encuestas realizadas en ocho comunidades (País Vasco, Cataluña, Madrid, Valencia, Andalucía, Canarias, Baleares y Galicia) obtuvo una prevalencia de obesidad (IMC mayor o igual de 30 Kg/m^2, calculado con peso y talla autodeclarado) en adultos del 14.5 % (15.75 % en mujeres y 13.39 % en hombres); las tasas más altas fueron para Andalucía y Canarias, con un 21.6 y 18.2 % respectivamente.[39,40] Según la Encuesta Nacional de Salud de España de 2006, la prevalencia de obesidad en la población de 18 y más años de edad fue en torno al 15 %, sin diferencias sustanciales entre los dos sexos en la prevalencia global.[41] Además, existe una gradación social en la prevalencia de obesidad, de forma que las cifras son más altas conforme disminuye el nivel de estudios. [42,43] En población infantil o juvenil, la prevalencia de obesidad es ya del 12.5 % (el doble que en 1990), con cifras más altas en los niños que en las niñas (15.6 y 12 % respectivamente).[44]

La obesidad se considera, en estos momentos, un importante factor de riesgo para el desarrollo de ECV, así como de DM tipo 2, [37,38,45] aunque no todos los obesos tienen el mismo grado de riesgo. Debido a tal magnitud como problema de salud pública, en las últimas décadas, son muchos los estudios epidemiológicos destinados a la cuantificación del riesgo cardiovascular asociado a ella. Esta asociación entre la obesidad y el riesgo cardiovascular parece estar mediada por múltiples cambios metabólicos. Un exceso de tejido adiposo puede llegar a afectar al metabolismo de la glucosa y de los lípidos, a la regulación de la presión sanguínea, a los procesos trombóticos y fibrinolíticos, así como a las reacciones inflamatorias.[46,47] Por tanto, podríamos afirmar que se relaciona con la mayoría de los componentes del síndrome metabólico (SM).

Desde hace décadas se ha venido cuantificando la obesidad con el Índice de Quetelet o Índice de Masa Corporal (IMC), que la comunidad científica acepta universalmente. Numerosos estudios han demostrado su correlación con la grasa corporal total, además de ser utilizada como medida estándar para identificar a individuos con elevado riesgo de eventos cardiovasculares y de diabetes. [48-50]

En este aspecto, merece la pena destacar, por su tamaño muestral, el estudio de *Calle et al* en el que se siguieron a más de un millón de participantes durante 14 años con el objeto de correlacionar el IMC con la mortalidad total.[51] El riesgo relativo de muerte entre los varones y las mujeres con IMC más elevados fueron de 2.58 y 2.00 respectivamente, en comparación con aquéllos que tenían IMC entre 23.5 y 24.9. [52,53] Estas conclusiones fueron corroboradas por otros estudios. Así, en el "Framingham Heart Study" se demostró que la mortalidad acumulada de los varones obesos, definidos por un IMC superior a 25, era 4 veces superior a la de los sujetos con normopeso, mientras que los obesos con IMC mayor de 42 presentaban una tasa de mortalidad acumulada 12 veces superior en relación con los sujetos con normopeso.[37] Otro análisis de esta cohorte permitió cuantificar los años de vida perdidos en los pacientes con sobrepeso y obesidad; se relacionó una disminución de la expectativa de vida en los pacientes obesos con una mayor incidencia de los factores de riesgo cardiovascular y de ECV. El sobrepeso se asoció con un mayor riesgo de presentar HTA, dislipemia, tanto en varones como en mujeres, y de DM tipo 2 en varones, además de presentar una mayor incidencia de eventos cardiovasculares tanto en varones como en mujeres. Los sujetos obesos presentaron una incidencia de ECV mayor.

Sin embargo, la obesidad es una enfermedad muy heterogéna. La práctica clínica diaria muestra que algunos pacientes obesos, a pesar de un marcado exceso de peso, se mantienen libres de comorbilidades, mientras que otros, con un exceso de peso menor presentan múltiples factores de riesgo

cardiovascular y/o están ya diagnosticados de enfermedad coronaria o DM tipo 2. Es por ello que los estudios epidemiológicos realizados en los últimos 25 años resaltan la importancia de que el aumento del riesgo que presentan los individuos obesos no lo es tanto como consecuencia del exceso de peso sino de la distribución de la grasa corporal. Las personas que presentan predominio de la grasa en tórax y abdomen superior, también llamada "obesidad abdominal o androide" tienen una morbimortalidad cardiovascular mayor, sobre todo por cardiopatía isquémica, que aquéllas que acumulan la grasa por debajo de la cintura ("obesidad ginoide"). Por tanto, la ubicación anatómica y las características fisiológicas de la adiposidad abdominal parecen ser claves para el desarrollo del mayor riesgo cardiovascular. [46,54]

Otros índices antropométricos que sí miden la obesidad central y el riesgo cardiovascular son el perímetro abdominal (PA),[55,56] la ratio abdomen / pelvis (RAP) [57] y la ratio abdomen / estatura (RAE),[58,59] medidas bastante sencillas y de gran utilidad en la práctica clínica.

En la literatura científica se citan diversos estudios epidemiológicos que han demostrado que la obesidad abdominal, definida por el PA es un factor de riesgo para las ECV independiente del IMC. El "Estudio de Salud de las Enfermeras" fue un estudio prospectivo en el que se siguió a 44.702 mujeres de entre 40 y 65 años, sin ECV conocida, durante 8 años para determinar la incidencia de eventos cardiovasculares y correlacionarla con el IMC y PA. Durante los 8 años que duró el estudio se registraron 320 eventos. El PA fue un factor de riesgo independiente del IMC. Un PA mayor o igual a 96.5 cm triplicaba el riesgo de presentar ECV (RR = 3.06) incluso en mujeres con IMC inferior a 25.[60]

El "estudio IDEA" (International Day for de Evaluation of Abdominal Obesity), realizado en más de 170.000 pacientes de todo el mundo, ha demostrado que existe una relación independiente entre el PA y la ECV y que, con cada incremento de 14 cm en el PC de los varones y de 15 cm en el de las mujeres, aumenta entre un 21 y un 40 % el riesgo cardiovascular.[61]

El otro gran estudio a destacar que ha puesto de manifiesto la importancia de la obesidad abdominal como factor de riesgo independiente del IMC es el "INTERHEART". [62] Es un estudio de caso – control en el que participaron 27.098 sujetos (12.461 pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) y 14.637 sujetos control) de los cinco continentes, en el que se identificaron 9 factores de riesgo que justificaban más del 90 % de los casos de IAM. Entre estos factores destacó la obesidad central con una OR de 2.22. En una posterior publicación del mismo estudio se valoró qué marcadores de obesidad (se consideraron el IMC, PA, cintura pelviana y RAP) predecían mejor la incidencia de IAM. El IMC mostró una débil asociación con el IAM, mientras que el resto de los indicadores antropométricos (PA, cintura pelviana y RAP) sí mantuvieron una asociación muy significativa con la incidencia de IAM.[62]

La RAE, aunque ya ha sido descrita desde hace más de una década, en los últimos años ha adquirido relevancia clínica por sus ventajas frente al PA.[58,59] Aunque algunas publicaciones han detectado mejores resultados cuando utiliza el PA en mujeres o la RAP en varones, la mayoría de ellas muestra la superioridad de la RAE como indicador de riesgo cardiovascular y de riesgo de DM tipo 2 frente al resto de los índices antropométricos en diferentes poblaciones. [63-69]

Hoy en día, por tanto, se le otorga una mayor importancia a la distribución del tejido adiposo que a la cantidad total de grasa corporal como potenciador de ECV, [46,70] sobre todo cardiopatía isquémica, y DM tipo 2, debido a la nueva concepción del tejido adiposo como "órgano endocrino" [26,71,72] y la importancia de la RI en el desarrollo de la aterosclerosis.[11,13,16] Tanto el desarrollo de nuevas técnicas de imagen de medida de la grasa intra-abdominal (lo que se denomina obesidad abdominal), como es el

caso de la tomografía computerizada, resonancia magnética e incluso la ecografía abdominal, como su estimación a partir de métodos antropométricos indirectos (IMC, PA, RAE, RAP) tienen interés en el establecimiento de estrategias de prevención primaria e intervención .

La obesidad abdominal se relaciona, además (ya expuesto en páginas anteriores), con el desarrollo de RI, intolerancia a la glucosa, elevación de la presión sanguínea y dislipemia aterogénica, todos ellos componentes del SM.[73] Este hecho queda reflejado en la mayoría de las definiciones de SM que emplean el índice cintura-cadera [74] o la circunferencia de la cintura [75-78] como estimación de la obesidad abdominal.

Un aspecto importante a destacar es la distinta consideración que ha tenido la obesidad en las tres definiciones más importantes del SM. En la definición de la OMS, la RI es la condición sine qua non para el diagnóstico de SM, mientras que la obesidad es considerada como un componente más del síndrome. En la definición propuesta por la NCEP-ATPIII, la obesidad central tiene la misma consideración que los otros componentes, ya que no existe ninguna condición imprescindible. Y, por último, en la definición propuesta por la IDF, la obesidad abdominal tiene la consideración de condición imprescindible, de tal manera que sin ella no es posible el diagnóstico de SM.

No obstante, a pesar de la falta de consenso entre las diferentes sociedades científicas para la unificación de los criterios diagnósticos del SM, sí parece claro que todas tienen en común la importancia de la obesidad central como factor de riesgo para el desarrollo de ECV y de DM tipo 2.

Carr et al realizaron un estudio entre 232 individuos sanos en el que evaluaron la relación entre los depósitos de grasa intra-abdominal (medida mediante tomografía computerizada), la RI y el SM (definido según los criterios de la NCEP-ATP III).[79] Demostraron que este tipo de grasa estaba significativamente relacionada con el SM y se correlacionaba positivamente con cada uno de sus criterios diagnósticos, por lo que se señala el papel de la obesidad abdominal en el desarrollo del síndrome.

Desde siempre se ha afirmado que la obesidad es sinónimo de RI y que está relacionada con diversas alteraciones metabólicas. Esta afirmación, constante, probablemente se deba a que la historia natural de un individuo obeso es ser resistente a la insulina y presentar, como consecuencia de ello, múltiples alteraciones metabólicas (tabla 1) que juegan un papel muy importante en la aterosclerosis y desarrollo de DM. [8,9,17,80]

Quizás esta afirmación, después del estudio publicado por el Grupo Europeo de Estudio de la Resistencia a la Insulina, [81] ya no sea tan defendida por muchos autores, entre ellos Reaven. [82] En este estudio se publicó que de 1146 sujetos obesos, no diabéticos y normotensos, únicamente el 25 % de ellos se clasificaron como resistentes a la insulina.

Merece la pena mencionar un estudio publicado por *Farim et al* [83] en el que comparan la relación entre IMC o PA y sensibilidad a la insulina en 330 sujetos aparentemente sanos. Independientemente de la medición que se utilizó (bien el IMC o PA) se objetivó que un importante número de sujetos obesos eran sensibles a la insulina y presentaban cifras bajas de glucemia plasmática. De la misma manera se objetivó que el 96 % de los individuos que tenían IMC normal, también presentaban PA normal, y que el 93% de los obesos, según clasificación de IMC, además tenían obesidad abdominal. Por tanto, podemos concluir que existe una estrecha relación entre los dos parámetros indicadores de obesidad. Es poco probable que un sujeto clasificado como obeso presente un perímetro de cintura normal, igual que un individuo con normopeso presente obesidad abdominal. Sin embargo, sí que se objetivaron diferencias en las medidas de sensibilidad a la insulina: se determinó un número importante de sujetos que

tenían un exceso de adipocidad, bien en términos de IMC o PA, que no eran resistentes a la insulina, así como sujetos que tenían IMC y PA normal que sí presentaban RI.[83]

Después de la publicación de estos hallazgos, se ha discutido entre grupos científicos la relación entre el exceso de adiposidad y la RI. Incluso también cobre importancia la necesidad de considerar cómo estas dos variables son capaces de incrementar la probabilidad de desarrollar ECV. O, más específicamente, ¿cuál es la relación entre obesidad, RI y riesgo de ECV? Por ejemplo, el PA e IMC pueden llegar a estar relacionados con cierto grado de RI, pero, ¿cuál es su impacto en las alteraciones metabólicas relacionadas con el estado de RI capaces de llegar a provocar eventos cardiovasculares?

A estas cuestiones se les ha intentado dar respuesta en los últimos años. Un estudio reciente de 261 sujetos aparentemente sanos se clasificaron en dos grupos basándose en presentar o no obesidad abdominal, según criterios de ATP III [77] (en el caso de la mujeres un PA ≥ 88 cm y en el caso de los varones ≥ 102 cm), o en tres grupos en función de IMC (normopeso: IMC < 25 Kg/m2; sobrepeso, IMC entre 25 y 29.9 Kg/m2 y obesidad, IMC ≥ 30 Kg/m2) [82].

Se analizaron diferentes variables, entre ellas los niveles de glucemia plasmática tras el test de supresión insulina (SSPG), glucosa plasmática basal, TG séricos, CT, LDLc y HDLc (todos ellos factores de riesgo independientes de ECV) en ambos subgrupos (no obesos, definidos por presentar PA normal, y aquéllos con obesidad abdominal). Estos resultados mostraron que los sujetos con obesidad abdominal presentaban alteraciones en los valores de SSPG, glucemia basal y TG, sin diferencias importantes en las cifras de CT, LDLc o HDLc respecto a los no obesos. Los mismos hallazgos se obtuvieron cuando se comparó a los sujetos según clasificación de IMC.

Como habíamos comentado en páginas anteriores, algunos estudios epidemiológicos han publicado que no todos los sujetos con sobrepeso u obesos tienden a ser resistentes a la insulina.[81-83] Por lo tanto, la condición, quizás más importante, es poder determinar qué proporción de la población presenta todas aquellas alteraciones metabólicas que sí están relacionados con el defecto de la acción de la insulina. [7,84]

Recientemente, *McLaughlin et al* [85] compararon varios factores de riesgo cardiovascular en 211 sujetos obesos divididos en tres grupos (tertil 1, 2 y 3) en función de los niveles de SSPG. Debido a que los valores de insulinemia tras el test de supresión a la insulina son similares en todos los sujetos, los niveles de glucemia plasmática obtenidos tras el test y posterior infusión de glucosa intravenosa, se aproximaban al grado de sensibilidad a la insulina. Por lo tanto, aquellos sujetos con niveles más altos de SSPG correspondían a los más resistentes a la insulina. En este estudio se objetivó cómo la mayoría de los factores de riesgo analizados (presión arterial sistólica y diastólica, TG séricos, HDLc, glucemia basal y glucemia tras SOG) empeoraban progresivamente con el mayor grado de RI, todos a excepción de los niveles de LDLc. [85]

La publicación de estos resultados defiende, por tanto, que no todos los sujetos obesos son resistentes a la insulina y que, además, un tercio de ellos tienen un riesgo reducido de desarrollar ECV.

1.2.4. Estimación de la resistencia a la insulina

El Grupo de Trabajo "Resistencia a la Insulina" de la Sociedad Española de Diabetes, [86] en su documento de trabajo citado, define la resistencia a la insulina (RI) como "la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana típicos, como el muscular esquelético, hígado o tejido adiposo". Pero hay que incidir en que toda la construcción teórica que se

ha hecho hasta el momento actual acerca de la RI y sus consecuencias metabólicas y/o cardiovasculares se deben principalmente a la alteración de dos de las múltiples acciones biológicas de la hormona: una menor captación de la glucosa bajo el estímulo de la insulina y a una reducción de la síntesis de glucógeno que ésta promueve.

La relación de la RI y su hiperinsulinemia compensatoria desempeña un papel principal en la intolerancia a la glucemia y su posterior conversión a DM tipo 2. Pero, además, son otras muchas situaciones fisiológicas y/o patológicas en las que el conocimiento del grado de RI pueda llegar a ser de interés.

Para comprender mejor las técnicas diseñadas hasta el momento para la estimación de la RI sería interesante mencionar que la homeostasis de la glucosa se mantiene dentro de los parámetros de la normalidad gracias a la estrecha y permanente intercomunicación existente entre los tejidos sensibles a la insulina (músculo, hígado y tejido adiposo, por orden de importancia cuantitativa) y la célula beta pancreática, de modo que cualquier alteración de la glucemia induce a otro cambio adaptativo en la célula beta. Posteriomente, la insulina inhibe la producción hepática de glucosa al mismo tiempo que estimula su captación por parte de los tejidos diana. Es importante añadir que para que la insulina ejerza todos estos efectos ha de pasar, una vez secretada, por vía vena porta al hígado y, posteriormente, a la circulación sistémica para finalmente alcanzar su receptor intacto en una célula diana intacta.

Las principales técnicas de estimación de la RI *in vivo*, utilizadas en investigación, hacen referencia a esta regulación de la homeostasis de la glucosa.

La determinación de la RI en un individuo es difícil. Al mismo tiempo, presenta mucha variabilidad, aún entre sujetos sanos, y depende de múltiples factores como la edad, sexo, raza, situaciones fisiológicas (pubertad, gestación y puerperio, envejecimiento, tipo de dieta, actividad física…).

Se han desarrollado diferentes métodos, algunos directos y otros indirectos, para poder llegar a determinarla.

1.2.4.a. Estimación directa de la resistencia a la insulina

Los métodos directos, debido a su complejidad, duración y coste, quedan relegados en la práctica diaria a la investigación de casos y controles en muestras reducidas. A continuación se exponen los más importantes.

a.1. Clamp hiperinsulinémico euglucémico

La técnica “gold standard” para la estimación de la RI es el “clamp hiperinsulinémico euglucémico (CEH)”, [87,88] que permite una medida directa de la utilización de los depósitos de la glucosa a una determinada concentración de insulina en un estado de equilibrio. Se basa en la infusión por vía endovenosa de una cantidad de insulina fija (previamente etiquetada) y una cantidad variable de glucosa con el fin de mantener la glucemia del sujeto en un valor de euglucemia prefijado. La cantidad de glucosa administrada se estima mediante un algoritmo matemático que tiene en cuenta las concentraciones glucémicas precedentes. La medida principal del CEH es el valor “M” que es el promedio de glucosa infundida al sujeto en los últimos 20 minutos de la prueba, una vez alcanzado el estado estacionario. El valor “M” representa la sensibilidad a la insulina.

La metodología del CEH ha sido ampliamente desarrollada y utilizada por *De Fronzo et al*.[89] Es una técnica complicada, laboriosa e invasiva, que requiere material instrumental sofisticado, y muy costosa; carece, por tanto, de utilidad en la práctica clínica diaria.

a.2. Modelo mínimo del metabolismo de la glucosa (Mod Min)

El modelo mínimo fue propuesto por *Bergman et al* en 1979. [90] Es de mayor simplicidad experimental que el anterior y también se basa en una rotura matemática del feedback glucémico-insulinémico. A diferencia del CEH, la sensibilidad a la insulina se determina en una situación experimental no estacionaria, durante un test de tolerancia intravenosa a la glucosa con muestreo frecuente. El desarrollo matemático del modelo proporciona dos ecuaciones diferenciales mediante un método numérico, de tal manera que cada sujeto tendrá unos valores de índice de sensibilidad a la insulina (Si) y otro de eficacia de la glucosa (Sg).

El modelo mínimo ha sido comparado con el CEH y muestra resultados dispares. Cuando se utiliza en sujetos con una buena respuesta pancreática y sin una excesiva RI, los resultados obtenidos son equiparables al "gold standard". En casos de severa RI se deteriora la correlación significativamente.

Este modelo presenta una limitación a destacar, y es que requiere una discreta respuesta insulínica, es decir, una elevación de la concentración basal, con lo cual la prueba fracasa en individuos con deficiente acción de la insulina. Existen dos modificaciones para intentar solucionar este problema, la primera incluye un bolo de tolbutamida para estimular la secreción endógena de insulina y la segunda utiliza una breve infusión de insulina exógena, ambas administradas 20 minutos después del bolo de glucosa. Aún así, el modelo mínimo no debe entenderse como una técnica de uso sistemático en la práctica clínica ni en estudios epidemiológicos ya que requiere tres horas y media de experimento y más de treinta extracciones de sangre para la determinación de niveles de glucosa e insulina.

a.3. Test de supresión pancreática (TSI)

El TSI fue descrito por primera vez por *Shen* [91] y defendido por Ferranini. Es un procedimiento útil para cuantificar la sensibilidad a la insulina. Se basa en suprimir la secreción de insulina mediante la administración de fármacos. El protocolo más utilizado consiste en la administración endovenosa de una cantidad fija de glucosa e insulina, así como propanolol y adrenalina, o bien somatostatina. Experimentalmente se induce un estado de hiperglucemia que va a estimular la producción endógena de insulina inhibida mediante la infusión de adrenalina; y, dado que ésta estimula la producción endógena de glucosa, se administra propanolol para bloquearla.

Uno de los principales problemas de este método reside en los efectos fisológicos de la adrenalina que pueden alterar el ritmo cardiaco o su leve efecto hipertensivo en unión con el propanolol. Por ello el test fue modificado reemplazando la adrenalina y propanolol por somatostatina. [92]

Se realizan extracciones sanguíneas tras ayuno de 12 horas y posteriormente a los 30, 60, 120 minutos y cada 10 minutos entre 150-180 minutos de la perfusión para estimar niveles de glucemia e insulinemia. Con la célula beta pancreática suprimida, aquellos individuos con mayor sensibilidad a la insulina serán los que tengan unas concentraciones de glucemia menores una vez alcanzado el estado estacionario. Al no existir ningún método ni punto de corte para definir el estado o no de RI, se dividen los sujetos en cuartiles, correspondiendo el cuartil superior al mayor grado de RI.

Esta técnica ha sido menos usada que el CEH y es también compleja, laboriosa y cara. Además, se le considera de las "menos fisiológica", ya que no se puede asegurar que las sustancias administradas no estén influyendo sobre el metabolismo de la glucosa.

1.2.4.b. Estimación indirecta de la resistencia a la insulina

Los métodos indirectos para la estimación de la RI se han ido utilizando más en las últimas décadas por los investigadores debido a su menor complejidad, duración y coste. Sin embargo, debido a su menor precisión, deberían quedar relegados a estudios epidemiológicos y a investigaciones con muestras amplias.

Podríamos distinguir entre los métodos que se basan en la determinación de los valores plasmáticos de insulina y glucosa en ayunas, que serían los más atractivos por su simplicidad, y aquéllos basados en algún procedimiento experimental simple (generalmente la prueba de tolerancia oral a la glucosa, PTOG).

b.1. Índice HOMA (Homeostasis model assessment)

Entre los distintos métodos indirectos que existen para la estimación de la RI, el homeostasis model assessment (Índice HOMA) es el modelo matemático más ampliamente utilizado. Fue descrito por primera vez en 1985 por *Matthews et al* [93] y diseñado por su grupo de trabajo en el Oxford Diabetes Laboratory (HOMA 1). Esta sola razón le confiere un valor añadido, ya que permite la comparación entre los diversos estudios que lo han utilizado. El HOMA tiene una ventaja adicional, ya que, además de estimar la RI (HOMA-IR), permite valorar la funcionalidad de la célula beta (HOMA-B).

El cálculo está basado en la relación entre la glucemia basal y los niveles de insulina (o en su defecto Péptido C), evaluando el balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina. Estos valores de glucosa e insulina son modificados por unos valores numéricos, calculados a partir de modelos matemáticos originales, y que hacen que estas fórmulas tengan una buena correlación con los resultados obtenidos mediante el CEH. Las fórmulas propuestas para el cálculo del HOMA-IR y del HOMA-B son las siguientes:

HOMA-IR = (insulina en ayunas [µU/ml] x glucemia basal [mmol/l]) / 22.5

HOMA-B = 20 x insulina en ayunas [µU/ml] / (glucemia basal [mmol/l] – 3,5)

El HOMA corresponde a un modelo a través del cual se elabora un gráfico donde se representa la concentración de insulina plasmática en ayunas frente a la concentración de glucosa en ayunas que se esperaría obtener en los diferentes grados de deficiencia secretora de las células beta y de RI. [94] De esta forma, gracias al gráfico, se puede estimar el grado de RI y la función de la célula beta que se esperaría obtener en cualquier paciente conociendo su glucemia e insulinemia.

Estos modelos han sido utilizados para calcularse a partir de las distintas combinaciones de glucemia frente a insulina plasmática [95,96] en estado fisiológico de los diversos procesos del organismo implicados en la regulación del metabolismo de la glucosa. [97,98]

En un individuo que estuviese completamente sano, con un IMC normal y sin antecedentes familiares de DM, se presupone que el Índice HOMA-B se sitúa alrededor del 100 % y el HOMA-IR estaría muy cercano a 1. Valores por encima de 1 representarían un nivel creciente de RI. Sin embargo, cada estudio debe establecer su propio valor de normalidad para el HOMA-IR en una población de sujetos

normoglucémicos, evitando posibles errores cuando se comparan estudios procedentes de diferentes áreas. Por ejemplo, como pudo comprobarse en un estudio realizado en San Antonio (Texas, EEUU),[99] se han encontrado diferencias significativas en la RI medida mediante el HOMA entre mexicanos y blancos no hispanos, tanto en individuos sanos como en pacientes con intolerancia a la glucosa y diabetes.

Este hecho supone una limitación muy importante, y es que, además, aún no se ha establecido un punto de corte común a partir del cual se pueda considerar que un individuo es o no resistente a la insulina. En estos momentos no hay ninguna metodología de laboratorio estandarizada para la medición de las concentraciones de insulina plasmática, por eso la variabilidad tan grande que existe. Además, es preciso considerar que la RI es una variable continua, por lo que hay que añadir las posibles diferencias que puedan existir entre las poblaciones a estudio, lo que impide comparar, directamente, los valores obtenidos para el índice HOMA entre diferentes estudios poblacionales, hecho, quizás, que ha frenado la investigación. [100]

En la mayoría de los estudios poblacionales se utiliza para la determinación de ser o no resistente a la insulina la definición propuesta por la OMS: cifra de HOMA que supera el cuartil superior del total de los pacientes no diabéticos ni intolerantes a la glucosa (HOMA = 2.9). [74,101,102] *Ascaso et al* utilizaron el HOMA en una población sana muy bien seleccionada y aportaron como valores de referencia de anormalidad en la sensibilidad a la insulina y en la secreción basal de insulina: RI ≥ 3.2 (percentil 75) o ≥ 3.8 (percentil 90) e insulinemia en ayunas (promedio de tres determinaciones) ≥ 16.7 mU/l, valores que podrían ser considerados de referencia para nuestro país.[103] Sin embargo, un estudio publicado por *Rojo-Martínez et al* proponen como valor medio del HOMA-IR en el sur de España el de 1,7 ± 1,5, valores que se incrementan al alterarse la tolerancia a la glucosa.[104] Los valores anteriores presentan un rango similar a los publicados por *Haffner et al* (3.3 – 4.0).[105] Otros grupos, (Tripathy y Bonora) han encontrados valores de HOMA entre 1.7 y 2.5.[13,106]

Recientemente, los mismo autores que propusieron el uso del modelo HOMA como estimación de la RI y la funcionalidad de la célula beta, han corregido dichos modelos matemáticos, ya que los creadores del HOMA son conscientes de que las ecuaciones originales del HOMA-IR y HOMA-B pueden sistemáticamente infravalorar la sensibilidad a la insulina y sobreestimar la función de la célula beta. [100] Una de las causas principales por las que se produce este error es que el modelo HOMA fue calibrado con los métodos de análisis de insulina utilizados en 1970, métodos que han cambiado considerablemente en las últimas décadas.

Los nuevos modelos que proponen (HOMA2) se alejan de la relación lineal entre glucosa e insulina y ofrecen modelos más complejos elaborados con un programa informático. [100] En el HOMA2 se han introducido una serie de modificaciones en las suposiciones tenidas en cuenta a la hora de calcular el modelo, como, por ejemplo, el incremento de la resistencia hepática, el incremento de la curva de secreción de insulina para concentraciones de glucosa por encima de 180 mg/dl, la contribución de la proinsulina circulante y las pérdidas renales de glucemia. El HOMA2 daría un valor de sensibilidad a la insulina, en vez de RI (HOMA2-%S, donde el 100 % es el valor normal), y una valoración de la función de la célula beta (%B). Estos cambios introducidos hacen que este nuevo modelo pueda usarse para determinar la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta en un rango de 1-300 µUI/l para la insulinemia y de 20-450 mg/dl para la glucemia, ajustando así el modelo para su utilización en situaciones de hiperinsulinemia y/o hiperglucemia bastante elevadas (el modelo HOMA2 está disponible en www.OCDEM.ox.ac.uk).

Como es natural, una de las principales comparaciones es la realizada frente al CEH. Los resultados de las comparaciones entre el HOMA-R y el clamp son discordantes [107,108] aunque, en líneas generales, son buenos ($r = 0.88$, $p < 0.0001$; $r = 0.85$, $p < 0.0001$, y $r = 0.73$, $p < 0.0001$ para individuos sanos, con intolerancia a la glucosa y diabéticos, respectivamente) [107]. La simplicidad y la amplia aplicabilidad del HOMA (es una técnica mucho más sencilla y menos costosa), son los grandes méritos d este índice, por lo que puede ser ampliamente utilizada en los estudios epidemiológicos y clínicos.

b.2. Índice de McAuley

El índice de McAuley [109] es otro método para la estimación de la RI. Propone un procedimiento alternativo al índice HOMA basado en una ecuación en la que se incluyen los valores basales de insulina y TG plasmáticos como variables independientes. El valor propuesto en la mayoría de los estudios epidemiológicos para la determinación de RI es un índice de McAuley ≥ 5.8 (percentil 25).

Índice McAuley = exp (2.63–0.28 ln [insulina en mU/l] – 0.31 ln [triglicéridos en mmol/l]

b.3. Índice de Quicki (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index):

Definido por *Katz* para evaluar la sensibilidad a la insulina.[103,110] Es idéntico al Índice HOMA con la excepción que utiliza una transformación logarítmica en los niveles de insulinemia y glucemia. Se considerará que el sujeto es resistente a la insulina cuando el índice es ≥ 0.33 (percentil 25), datos comparables con los publicados por *Hrebicek et al*. [111]

b.4. Insulinemia en ayunas

Aunque la determinación de la insulina plasmática en ayunas es bien conocida desde hace más de 40 años para la cuantificación de la RI, su uso no se ha extendido en la práctica clínica, lo que, probablemente, se deba a procedimientos de laboratorio engorrosos.

Varios autores han publicado, tras múltiples estudios epidemiológicos, la importante correlación de la insulinemia en ayunas con el resto de métodos descritos previamente, aceptando su uso en el diagnóstico de la RI. [103,112,113] *Ascaso et al* [103] definen la insulinorresistencia como una insulinemia basal > 16 mU (percentil 90), (correspondiendo a 12 mU en percentil 75); valores que coinciden con los publicados en el Estudio Prospectivo de París[114] y el grupo de trabajo de Reaven. [112]

b.5. Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)

Este método permite la cuantificación de la sensibilidad a la insulina a partir de un test de tolerancia oral a la glucosa.[115] Consiste en la administración de 75 gramos de glucosa vía oral disueltos en 375 ml de agua. Se realizan determinaciones de glucemia en ayunas y a los 120 minutos para el diagnóstico de intolerancia a la glucosa o DM tipo 2; y, posteriormente, extracciones sanguíneas para la determinación de insulinemias a los 30, 60 y 120 minutos para el diagnóstico de RI.

Se determinará que un sujeto es resistente a la insulina cuando la insulinemia es ≥ 100uU/ml a los 60 minutos y ≥ 62 uU/ml a los 120 minutos.

Esta técnica presenta varios inconvenientes. La restricción dietética que debe tener el sujeto tres días antes de la prueba, evitar situaciones de estrés y la prohibición de la ingesta de fármacos hipoglu-

cemiantes que puedan interferir en la prueba, como los corticoides, anticonceptivos orales, salicilatos, sulfamidas, inhibidores de la MAO…. Su limitación más importante reside en que es un método que aún no está adecuadamente validado, en la medida en que los resultados no se han comparado con CEH.

1.2.4.c. Otros métodos de aplicabilidad en el ámbito de la Atención Primaria

La determinación de la RI, como hemos descrito en páginas anteriores, es difícil de medir en la población general. Muchos de ellos se consideran válidos en estudios poblacionales (insulinemia, HOMA…), aunque se han propuesto otros índices, como el índice de McAuley. Sin embargo, ninguno de ellos está disponible en el ámbito de la Atención Primaria.

Para el médico de familia sería útil disponer de medios que permitan identificar a los pacientes con RI y así poder seleccionarlos como "población diana" para intentar reforzar cambios de estilo de vida y disminuir, por tanto, el riesgo de DM tipo 2 y/o el desarrollo de ECV [5-10]. Por ello se han propuesto otras medidas, de fácil acceso y, por consiguiente, de utilidad para la práctica clínica diaria, para estimar de forma indirecta la RI, como los niveles de TG séricos, la razón de TG / HDLc, , método de Stern, índice Díaz- González (IDG), etc.

c.1. Niveles de triglicéridos y Razón TG/ HDLc

Tras la publicación de varios estudios epidemiológicos en los que afirman sus autores que no todos los sujetos con sobrepeso y/o obesidad son resistentes a la insulina, [81,82] quizás el hecho más importante en este momento sería poder determinar todas aquellas alteraciones metabólicas que puedan estar relacionadas con el defecto de la acción de la insulina y que, a su vez, conllevan a un aumento del riesgo de padecer eventos cardiovasculares.

Estudios recientes han revelado que la relación TG / HDLc ha incrementado el riesgo de eventos cardiovasculares y/o desarrollo de DM tipo 2 [116-119] en ausencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (HTA, obesidad, tabaquismo y cifras elevadas de LDLc).

La identificación y el análisis de estos marcadores metabólicos, como son los niveles de glucemia en ayunas, insulina, TG séricos, HDLc, TG / HDLc , se han comparado con otras técnicas utilizadas para la determinación de la RI, y, la mayoría de ellos, presentan una muy buena correlación con el índice HOMA. Es por ello que varios autores, entre ellos McLaughlin [119], han propuesto la utilización de estos marcadores para la identificación de sujetos con RI dado que son marcadores más accesibles y de gran utilidad en la práctica clínica diaria.

En el estudio publicado por McLaughlin, [119] en los que participaron 258 sujetos con sobrepeso u obesidad, tras el análisis de los niveles de glucemia e insulina tras el TSI, el 50 % de ellos se encontraban en el tertil más resistente a la insulina, mientras que el 17 % en el más sensible. Sin embargo, todos los marcadores bioquímicos analizados (glucemia, insulinemia, TG séricos, CT, HDLc) a excepción de los niveles de CT plasmáticos aumentaban en relación al grado de RI. Los marcadores con mayor correlación fueron los niveles de TG y la relación TG / HDLc, por lo que se establecieron como puntos de corte para considerar RI, TG séricos ≥ 130 mg/dl y TG / HDL c ≥ 3. Estos índices presentan una sensibilidad y especificidad similar al índice de McAuley y HOMA.

Se han encontrado resultados similares al estudio de McLaughlin en la cohorte estudiada en nuestro grupo de trabajo CDC [120] y, recientemente publicada, destacándose nuevamente la importancia de

la determinación precoz de la RI (utilizando para ello la relación TG / HDLc ≥ 3) para identificar a sujetos con riesgo de desarrollar DM tipo 2, independientemente del grado de obesidad y poder proponer, en su defecto, estrategias de prevención.

c.2. Modelo de Stern

Stern et al, en su artículo publicado en Febrero 2005 en Diabetes, "indentification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements" [121] propone la utilización de reglas basadas en árboles de decisión para identificar a sujetos con RI. Describe tres modelos diferentes. El primero de ellos utilizando todos los factores predictores conocidos de la RI (HOMA, niveles de insulinemia, IMC, PA, niveles de LDLc) y considera RI si el sujeto cumple alguna de las tres condiciones siguientes: HOMA > 4.65, IMC > 28.9 Kg/m2, HOMA > 3,60 e IMC > 27,5 Kg/m2. Las concentraciones de insulina correspondientes al índice HOMA son 20.7 (si índice HOMA > 4.65) y 16.3 (si índice HOMA > 3.60).

El segundo modelo se caracteriza por la utilización de variables que no precisan análisis sanguíneo, prediciendo que el sujeto será resistente a la insulina si presenta IMC > 28.7 Kg/m2 o IMC > 27 Kg/m2 e historia familiar de DM.

Y finalmente, el tercer modelo, similar al anterior, pero asociando niveles lipídicos: un individuo tendrá predisposición a ser resistente a la insulina si cumple alguna de las siguientes condiciones: IMC > 28.7 Kg/m2, IMC > 27 Kg/m2 e historia familiar de DM, o no tiene antecedentes familiares de DM, pero niveles de TG > 2.44 mmol/l.

La utilización de estos árboles de decisión pueden favorecer a la identificación más rápida y sencilla de sujetos con tendencia a ser resistentes a la insulina, y poder tomar decisiones clínicas en el ámbito de la Atención Primaria para prevenir el riesgo de desarrollo de DM y ECV.

c.3. Índice Díaz-González

Díaz-González ha hecho hincapié, en varias de sus publicaciones, igual que McLaughlin, en que los sistemas sanitarios no están preparados para hacer frente a la epidemia de obesidad y DM e iniciar, así, un esfuerzo intensivo para promover cambios en los estilos de vida. De ahí la necesidad de identificar a sujetos de forma precoz y que puedan beneficiarse de una intervención. Mencionado ya en páginas anteriores, la identificación de sujetos con RI permite conocer anticipadamente qué personas están en riesgo de desarrollar DM tipo 2 y padecer eventos cardiovasculares.

Ante la imposibilidad de utilizar los métodos descritos previamente para medir la RI, Díaz-González ha propuesto un índice de riesgo individual de RI (IDG) a partir de marcadores bioquímicos y medidas clínicas de rutina que se asocian a este defecto hormonal, de utilidad en las consultas de Atención Primaria.[122] Las variables que entraron en el modelo fueron la glucemia, IMC, HDLc y presión arterial diastólica (PAD).

La ecuación logística hallada fue la siguiente:

Probabilidad de RI = 1 / 1 + exp (- [-21.011] – [0.119 * glucemia] – [0.231 * IMC] – [-0.046 * HDLc] – [0.048 * PAD]

La escala construida [122] valora a cada sujeto entre -1 y 7; el punto de corte para predecir la RI se estableció en > 3.5 puntos y se obtuvo una sensibilidad y especificidad similares al índice de McAuley y mejores que la razón TG / HDLc y el modelo de Stern.

1.3. CONFLUENCIA HISTÓRICA ENTRE SÍNDROME METABÓLICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA

1.3.1. Concepto de síndrome metabólico

El **Síndrome Metabólico** (SM) consiste en la agrupación de factores de riesgo cardiovascular de origen metabólico interrelacionados que aparecen en un mismo individuo con una frecuencia no explicable por la casualidad. [123]

Estos factores incluyen, básicamente, alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, HTA, obesidad abdominal y dislipemia aterogénica (caracterizada por la elevación de las concentraciones plasmáticas de TG y disminución de las concentraciones séricas de HDLc) y, entre ellos, parece existir un mecanismo fisiopatológico subyacente común. Los individuos que presentan este síndrome tienen incrementado el riesgo de padecer ECV, así como desarrollar DM tipo 2, por lo que puede considerarse al SM, hoy por hoy, como una importante herramienta diagnóstica para identificar a individuos con elevado riesgo cardiovascular.

El SM alcanzó especial relieve a partir de 1988 cuando el profesor Gerald Reaven propuso el término "Síndrome X", [7] postulando que la RI y su hiperinsulinemia compensatoria predisponía a los pacientes a presentar HTA, dislipemia y DM, constituyendo, por tanto, una de las causas subyacentes de las ECV. Este hecho supuso la definición de un síndrome que ya anteriormente había sido observado. En 1923, Kylin había descrito la asociación de HTA, hiperglucemia y gota.[124] También en 1980, Vagué había descrito dos formas de obesidad, la androide y la ginecoide, y había observado que la DM, la arteriosclerosis y la gota se asociaban al primer tipo. [125]

Tras Reaven, los componentes del "Síndrome X" se han relacionado con otras alteraciones, como la obesidad y la microalbuminuria. Así mismo, Reaven incluso ha añadido otras alteraciones como parte del síndrome, entre ellas el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, alteración del sistema del activador del plasminógeno, aumento del fibrinógeno.

También se han utilizado otras denominaciones para este síndrome, como "cuarteto mortal", "síndrome de resistencia a la insulina", "síndrome plurimetabólico" o "síndrome metabólico". Kaplan fue quien, en 1989, denominó a este síndrome "cuarteto mortal" [126] apoyando la idea de Vagué [125] y planteando que la verdaderamente importante relación entre HTA, DM e hipertrigliceridemia es la obesidad abdominal. Estos cuatro componentes constituirían el cuarteto de riesgo cardiovascular. En 1991, De Fronzo y Ferrannini explicaron que el nexo entre la DM y la HTA es la hiperinsulinemia, la cual constituye, a su vez, un importante factor aterogénico.[8] Si se estudia a pacientes con HTA, obesos y no obesos, se encuentra una mayor respuesta de insulina ante la sobrecarga oral de glucosa, lo que implica una RI en los tejidos. Para estos dos autores, la RI constituye un síndrome asociado a un conjunto de alteraciones metabólicas que incluirían la obesidad, la HTA, la DM tipo 2, las alteraciones lipídicas y la ECV aterosclerótica.

Todo este conjunto de definiciones ha llevado a una falta de consenso y a una gran dificultad a la hora de comparar estudios referentes a este síndrome. Fue por ello que en 1998, en un intento de unificar términos y criterios, un comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una definición consensuada y recomienda el uso del término "Síndrome Metabólico".[74] Si bien tuvieron éxito en la unificación de la denominación de SM, no lograron su propósito de alcanzar una definición universalmente aceptada, dado que, con posterioridad, han surgido otras definiciones propuestas por

varias sociedades científicas, las cuales se distinguen, básicamente, en la combinación de los componentes necesarios para llegar a establecer el diagnóstico [127] (tabla 2), así como en la forma de medir y el punto de corte establecido para cada uno de sus componentes.

TABLA 2: CRITERIOS QUE HISTÓRICAMENTE HAN COMPUESTO LAS DIFERENTES DEFINICIONES DEL SÍNDROME METABÓLICO

Criterio	OMS (1998)	SM-ATP III (2001)	EGIR (2001)	IDF (2005)
Principal	Alteración del metabolismo de la glucosa (IG, DM o RI)		RI (> P75 insulina población sana)	Obesidad central: cintura ≥ 94 cm (V) o ≥ 80 cm (M)
Otros criterios				
Obesidad	ICC >0.90 (V) o >0.85 (M), o, IMC ≥ 30 Kg/m2	Cintura ≥102cm (V) o ≥ 88 cm (M)	IMC ≥ 30 Kg/m2 o cintura ≥94 cm (V) o ≥ 80 cm (M)	
TA	≥ 140/90 mmHg o tto previo	≥ 130/85 mmHg o tto previo	≥ 140/90 mmHg o tto pevio	≥ 130/85 mmHg o tto previo
Glucemia		≥ 110 mg/dl o tto de DM	≥ 110 mg/dl o tto de DM	≥ 100 mg/dl o tto previo
HDLc	≤ 35 mg/dl (V) o ≤ 39 ng/dl (M)	< 40 mg/dl (V) o < 50 mg/dl (M)	≤ 40 mg/dl	< 40 mg/dl (V) o < 50 mg/dl (M) o tto previo
TG	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 150 mg/dl o tto previo
Microalbuminuria	EAU > 20 mg/l o albúmina/creat > 30 mg/g			
Diagnóstico	Principal y ≥ 2 criterios	≥ 3 criterios	Principal y ≥ 2 criterios	Principal y ≥ 2 criterios

DM: diabetes mellitus; EGIR: Grupo Europeo de Estudio de la Insulinorresistencia; EAU: excreción urinaria de albúmina; HDLc: colesterol unido a lipoprtoteínas de alta densidad; ICC: índice cintura-cadera; IDF: International Diabetes Federation; IMA: ïndice de masa corporal; M: mujeres; NCEP: National Cholesterol Education Program; OMS: organización Mundial de la Salud; P75: percentil 75; RI: resistencia a la insulina; V: varones.

En el año 1998, la OMS propugnó los primeros criterios diagnósticos basados fundamentalmente en el componente hiperglucémico;[74] para establecer la presencia de SM era condición indispensable la demostración de RI, ya que la OMS considera que es la causa etiopatogénica común para la asociación del resto de factores de riesgo. En esta definición se incluye a los pacientes diabéticos dentro del diagnóstico de SM como una herramienta para la identificación dentro del grupo de los diabéticos a aquéllos que presenten mayor riesgo cardiovascular.

Es la única definición que incluye la microalbuminuria como criterio diagnóstico. Su principal desventaja es que para evaluar la alteración de los niveles de glucosa se requieren pruebas especiales (implica en la práctica la realización de una SOG) difíciles de aplicar en la práctica clínica habitual y en estudios epidemiológicos.

Tres años más tarde, el NCEP/ATP III (Tercer informe del Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol para la detección, evaluación y tratamiento de hipercolesterolemia en adultos) establece una nueva definición del SM que consiste en la presencia clínica de varios componentes (obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, HTA, alteraciones de los niveles de glucosa) sin necesidad de recurrir a determinaciones analíticas complejas, permitiendo, por tanto, el diagnóstico precoz de todos aquellos individuos que podrían beneficiarse de cambios en el estilo de vida.[77]

En esta definición no se incluye de forma explícita la determinación de RI, ya que consideran que las alteraciones de los niveles de glucemia en ayunas son ya un indicador de RI y se acompañaría, además, de otros factores de riesgo. Defienden que las pruebas de SOG no aportan una información adicional para compensar el coste que conllevaría y los inconvenientes para su realización en la práctica clínica diaria. Tampoco existen evidencias para recomendar la medida del estado protrombótico y proinflamatorio para identificar a sujetos con SM.

El SM-ATP III no otorga un papel principal a ninguno de sus componentes, poniendo de manifiesto que el SM puede presentar varias causas subyacentes.

Este mismo año, en el 2001, el EGIR (Grupo Europeo de Estudio de la Insulinorresistencia) propuso el término de “Resistencia a la Insulina” para dicha asociación de factores de riesgo ya que consideran que la RI es la máxima responsable de la aparición de este síndrome.[76] Para ello es condición indispensable la demostración de RI (emplean la determinación de la concentración de insulina en ayunas, lo que hace que sea más aplicable que la definición de la OMS)

En 2005, la International Diabetes Federation (IDF) establece una nueva definición de SM con el propósito de disponer de una herramienta diagnóstica fácilmente utilizable en la práctica clínica diaria.[75] Exige la demostración de obesidad central (medida a través de la circunferencia de la cintura) para establecer el diagnóstico de SM, ya que considera que es el principal mecanismo patológico.

Las principales divergencias que se pueden objetivar están relacionadas con el diagnóstico de la RI y obesidad. En las definiciones de la OMS y la EGIR es condición indispensable la demostración de la presencia de RI, ya que la consideran la principal causa del SM. Sin embargo, para la IDF la obesidad abdominal es la principal causa, por lo que es imprescindible su presencia en el diagnóstico. Este grupo de expertos considera que la medida de la circunferencia de la cintura es la mejor forma para identificar a los sujetos con este tipo de obesidad. En la definición de ATPIII se realiza el diagnóstico por la presencia en un mismo individuo de tres o más componentes, sin exigir ningún criterio, dándole mayor importancia al síndrome metabólico en relación con el riesgo cardiovascular, pero sin definirse hacia el mecanismo fisiológico subyacente.

En los últimos años, debido a la falta de consenso respecto a la definición del SM y al establecimiento de sus criterios diagnósticos, se ha visto dificultada la investigación clínica y epidemiológica. Es por ello que diferentes grupos y sociedades científicas han propuesto, hace tres años, criterios comunes para el diagnóstico clínico del SM (tabla 3) que permitan desarrollar y comparar estudios poblacionales a gran escala.[128] Esta nueva definición presta especial interés que el riesgo cardiovascular asociado al perímetro abdominal difiere en diferentes poblaciones (de ahí que, según la población a estudio se establezcan diferentes puntos de corte respecto a la circunferencia de cintura).

TABLA 3: CRITERIOS COMUNES ACTUALIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICO (HARMONIZING 2009)

CRITERIO	PUNTO DE CORTE
↑ perímetro abdominal	Específicos según población a estudio
↑ triglicéridos (o tratamiento farmacológico)	≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/l)
↓ HDLc (o tratamiento farmacológico)	< 40 mg/dl (1.0 mmol/l) en varones y < 50 mg/dl (1.3 mmol/l) en mujeres
↑ tensión arterial (o tratamiento farmacológico)	≥ 130/85 mmHg
↑ glucemia basal (o tratamiento farmacológico)	≥ 100 mg/dl

Sin embargo, en el año 2010, pese a este último consenso y tras su publicación en las revistas científicas, la OMS ha propuesto un nuevo concepto de SM, Síndrome Premórbido , en el que se excluye, para la definición de este síndrome a los pacientes con DM y aquellos que han padecido eventos cardiovasculares.[129]

1.3.2. Epidemiología. Prevalencia del síndrome metabólico

Históricamente, la ausencia de una definición común y fácilmente manejable en la práctica clínica ha dificultado la realización de estudios de prevalencia poblacional del SM. Es por ello que la inmensa mayoría de los estudios se han llevado a cabo en la última década tras la aparición de criterios diagnósticos más uniformes y claros. A pesar de ello existe gran variabilidad en cuanto a la prevalencia del SM en diferentes poblaciones, probablemente debido a la implicación de factores étnicos, genéticos y de estilo de vida.

En el año 2002, *Ford et al* [130] publicaron los hallazgos encontrados en el estudio NHANES sobre la prevalencia del SM entre 8814 hombres y mujeres adultas mayores de 20 años. El NHANES constituye un corte de una muestra representativa de la población no institucionalizada de EEUU. La prevalencia encontrada según los criterios del SM-ATP III de la población estudiada fue del 21.8 % (23.7 % ajustada por la edad). Analizando los resultados por edades, la prevalencia aumentaba progresivamente con la edad, desde una prevalencia del 6.7 % en la tercera década de la vida, hasta un 43.5 % en el grupo entre 60-69 años y del 42 % en los mayores de 70. Los adultos de origen mexicano presentaba la mayor tasa ajustada por edad, un 31.9 %. En cuanto a sexo, la tasa ajustada por edad fue similar (24 % en hombres y 23.4 % en mujeres), pero entre los afroamericanos, las mujeres tenían una prevalencia un 57 % mayor que los hombres, y entre las de origen mexicano un 26 % más que los hombres.

Otras publicaciones muestran las diferencias étnicas importantes dentro de los Estados Unidos. Así, *Aranceta* [131] compara la prevalencia del SM entre dos comunidades de mujeres, una caucásica y otra filipina residentes en el Condado de San Diego, California. En este estudio analizaron una muestra

de 379 mujeres caucasianas y 294 que se autodeclararon filipinas, entre los 50 y 69 años. Se utilizaron como criterios diagnósticos de SM los del ATP III concluyendo que en el grupo de mujeres caucasianas, la prevalencia rondaba un 12.9 % y en las filipinas aumentaba hasta un 34.3 %.

En otra publicación, *Resnick* [132] estudia la prevalencia del SM en una muestra de indios americanos no diabéticos. De los 2283 participantes, el SM definido según criterios ATP III estaba presente en el 35 % de los casos.

Alejándonos de Norteamérica, *Balkau et al* [133] realizaron un estudio internacional con una muestra de 8200 hombres y 9363 mujeres entre 40 y 55 años, de 8 países europeos. En este trabajo se agruparon otros trabajos realizados de forma separada en Dinamarca, Inglaterra, Francia, Italia, Holanda, España y Suecia. Comparan el diagnóstico de SM siguiendo los criterios establecidos por la OMS y los aconsejados por la EGIR; encontraron una prevalencia variable entre las distintas zonas geográficas. Según los criterios de la OMS variaría entre el 7 y el 36 % en hombres, y entre el 5 y 22 % en mujeres, reconociendo los autores que estas diferencias pueden ser debidas a diferente prevalencia de factores de riesgo y/o puntos de corte utilizados. El SM según los criterios EGIR se presentaba con mucho menor frecuencia: entre el 1 y el 22 % de los hombres y entre el 1 y 14 % de las mujeres. En este trabajo, para la cohorte española, la prevalencia de SM oscilaba, según la definición de la OMS, entre el 21 y 31 % en hombres y entre el 10 y 33 % en mujeres.

El estudio DECODE [134] analizó 8 cohortes europeas. Se observó una amplia variación en la frecuencia de obesidad (hombres: 8.5 % - 27.6 %; mujeres: 14.2 % - 36.8 %), HTA (hombres: 20.4 % - 71.5 %; mujeres: 21.3% - 65.9 %) y alteración del metabolismo de la glucosa (hombres: 3.5 % - 42.6 %; mujeres: 4.9 % - 37.8 %), que se reflejó en la oscilación de la prevalencia de SM según la definición del NCEP-ATPIII, desde el 5.3 % hasta el 26.6 % entre los hombres, y del 3.5 % al 17.6 % entre las mujeres.

Entre los estudios realizados en distintas poblaciones españolas, la prevalencia de SM varía entre un 17-25 %. La prevalencia de una muestra de 809 sujetos de edades comprendidas entre los 35 y 74 años en la provincia de Segovia fue del 17 % según criterios de definición de ATP III. La combinación más frecuente de componentes de SM en esta población fue la presencia de obesidad abdominal, HTA e hiperglucemia.[135] Otro estudio realizado en la provincia de Albacete entre 425 individuos entre 40 y 70 años, la prevalencia según definición ATP III fue del 20.9 %, siendo los componentes más prevalentes en esta población la obesidad abdominal y la hipertensión. [136]

Ascaso et al han publicado un estudio de prevalencia de SM en una muestra de pacientes de un centro de Atención Primaria en Valencia; un total de 283 sujetos, 130 hombres y 153 mujeres, de entre 25 y 65 años. Se siguieron criterios de ATP III para la definición de SM. La muestra la dividieron en dos grupos: con obesidad abdominal (circunferencia abdominal ≥ 88 cm en mujeres y ≥ 102 cm en hombres) o sin ella. Encontraron una prevalencia de SM del 18.8 % entre los individuos sin obesidad abdominal, y un 48.4% entre los que sí la presentaban. [137]

En Febrero 2003, *Alvarez L, Ribas B* y *Serra M* publicaron los datos obtenidos en ENCA (Encuesta Nutricional de Canarias) [138], en la que se incluyó 578 individuos entre 18 y 74 años de edad. La prevalencia de SM-ATP III fue del 24.4 %, similar entre ambos sexos. En este estudio, coincidiendo con otros internacionales, la prevalencia aumentaba con la edad, desde un 10.1 % en el grupo del 18-44 años, al 38.5 % entre los 45-74 años. La combinación más frecuente de los componentes del SM en este grupo fue la HTA (50.2 %), obesidad abdominal (34.7 %), disminución HDLc (34.3 %). Los menos frecuentes fueron la hipertrigliceridemia (25.9 %) y la hiperglucemia (11.8 %).

Similares resultados han sido defendidos por nuestro grupo de trabajo CDC Canarias, a través de la lectura de la tesis doctoral en 2009 de la Dra. Noelia Fernández Ramos. [139] La prevalencia de SM utilizando la definición de NCEP-ATP III fue del 24.3 %, siendo similar entre hombres y mujeres. Empleando los criterios diagnósticos de la IDF, la prevalencia del SM fue superior, 31.3 % siendo más alta en hombres que en mujeres. La prevalencia se incrementaba con la edad en las dos definiciones. Ambas definiciones identificaron a un grupo similar de sujetos con SM que se caracterizaban por la presencia de obesidad abdominal, hipertensión y disminución de HDLc. [139]

1.3.3. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

Una de las consecuencias clínicas más importantes del SM es el riesgo de desarrollar ECV. En estudios epidemiológicos comentados en apartados anteriores se encontraron pruebas evidentes que hacen referencia a esta relación.

Wilson, en el año 1999 y tras un seguimiento de 16 años de una cohorte del condado de Framingham, encontró que la asociación de tres o más componentes del SM se asociaba a un aumento de 2.39 y 5.9 veces más riesgo entre hombres y mujeres respectivamente de enfermedad coronaria.[140]

En el año 2001, el estudio Botnia [141] analizó la prevalencia y el riesgo de ECV asociado al SM en una población de 4483 individuos procedentes de Suecia y Finlandia. El estudio se inició en 1990 y su principal objetivo era la identificación de defectos metabólicos previos al desarrollo de DM tipo 2. La población a estudio presentaba edades comprendidas entre los 35 y los 70 años y se caracterizaban por tener antecedentes familiares de DM tipo 2. En este estudio se utilizó la definición de la OMS. En los sujetos con SM de forma significativa aparecía con más frecuencia la existencia de antecedentes de enfermedad coronaria, infarto de miocardio e ictus. La prevalencia de SM fue del 10 % en mujeres y del 15 % en hombres. Tras un seguimiento medio de 6.9 años, la mortalidad total fue del 18 % entre los individuos que presentaban SM, mientras que para los que no lo presentaron fue del 4.6 %. En cuanto a la mortalidad cardiovascular fue del 12 % para los individuos con este síndrome, frente al 2.2 % de los que no lo padecían. El riesgo relativo de padecer ECV en los individuos con SM fue mayor que el asociado a cada componente individualmente.

En el año 2002, *Lakka et al* [142] analizaron la mortalidad cardiovascular y la mortalidad global asociada al SM en el estudio "Kuopio Ischaemic Heart Disease". Consistía en un estudio poblacional randomizado sobre 2682 hombres finlandeses de entre 42 y 60 años. Se excluyó del estudio a los individuos que presentaban al inicio ECV, diabetes o cáncer. La muestra final fue de 1209 hombres. Compararon la definición de la NCEP-ATP III con una definición modificada de la OMS (determinaban la RI basándose en la hiperinsulinemia basal o elevación de la glucemia en ayunas). La prevalencia del SM fue del 8.8 % utilizando la definición del NCEP-ATP-III y del 14.2 % con la OMS modificada. Se realizó un seguimiento medio de 11.6 años. El riesgo relativo de muerte para los individuos con SM según la definición de la NCEP-ATP-III fue del 3.40, 2.08 y 1.67, para la enfermedad coronaria, la ECV y para la mortalidad global, respectivamente. Según la definición de la OMS, fue del 2.96, 2.76 y 2.05. El mayor riesgo asociado con el SM en este estudio fue para la mortalidad por enfermedad coronaria. Los autores concluyeron que existe un incremento de la mortalidad incluso en fases tempranas, antes del desarrollo de ECV o diabetes.

El estudio "DECODE" analizó 8 cohortes europeas que incluían a 6156 hombres y 5356 mujeres sin diabetes. [134] Se empleó una modificación de la definición de la OMS, similar al estudio "Kuopio". Se

realizó un seguimiento medio de 8.8 años estableciéndose un incremento del riesgo de 1.4 veces para todas las causas de mortalidad para hombres y mujeres, y 2.3 veces para la mortalidad por ECV para los hombres y 2.8 para las mujeres, resultados similares al estudio "Kuopio". El riesgo relativo asociado al SM fue similar en hombres y mujeres.

En el estudio "San Antonio Heart" (SAHS) se compararon las definiciones del NCEP-ATPIII y de la OMS en relación al riesgo cardiovascular. [143] Se estudió a una población de 1910 individuos de Estados Unidos de ambos sexos, realizándose un seguimiento de 12.7 años. En el grupo de población general, la definición de la NCEP-ATPIII fue predictiva de mortalidad por todas las causas (1.47 [IC 95% 1.13 - 1.92]) y de la mortalidad cardiovascular (2.53 [IC 95% 1.74 - 3.67]), mientras que la definición de la OMS sólo fue predictiva de la mortalidad cardiovascular (1.63 [IC 95% 1.13 - 2.36]). En este estudio, los autores concluyen que estas diferencias se deben a que la definición de la NCEP-ATPIII identifica a un grupo de individuos que presenta mayores niveles de HTA y mayores índices de circunferencia de la cintura, factores de riesgo para las ECV ya conocidos. El estudio "Kuopio" sí considera a la definición de la OMS predictiva del riesgo de mortalidad por todas las causas.[142] Esto podría explicarse por las diferencias entre las poblaciones estudiadas. Mientras que en la población europea fue más prevalente la hipertensión, en la población americana fue la obesidad.

Todas las definiciones propuestas por los expertos identifican el riesgo cardiovascular asociado al SM, aunque pueden apreciarse algunas diferencias. La definición del NCEP-ATPIII suele asociarse a un mayor riesgo cardiovascular que las definiciones de la OMS, EGIR o IDF. [142,143]

Por otro lado, cabe destacar que actualmente existe un intenso debate si el presentar un individuo SM conlleva un riesgo adicional de desarrollar ECV presentando, ese mismo individuo, factores de riesgo independientes tradicionales para las ECV. Algunos estudios han mostrado que el SM predice menos estas enfermedades que las tablas de puntuación de Framinghan, SCORE o REGICOR ampliamente utilizadas. [143] Son necesarios, por tanto, más estudios para confirmar estos resultados.

A pesar de todo esto, en la actualidad no existen pruebas de que el tratamiento del SM suponga una reducción de la morbimortalidad más allá que el resultado del control de sus componentes por separado; todo ello deberá ser aclarado en futuras investigaciones. [144]

1.3.4. Fisiopatología del síndrome metabólico

El mecanismo fisiopatológico del SM aún no ha sido totalmente esclarecido. En los últimos años ha sido objeto de gran interés por parte de la comunidad científica. La mayoría de los autores coinciden en establecer a las consecuencias metabólicas de la obesidad y RI como principales causas potenciales del SM, así como una serie de factores genéticos y ambientales que regulan de forma individual cada componente del síndrome. A pesar de esto, existen grandes controversias; algunos autores postulan que la RI y sus consecuencias metabólicas (tabla 1) son manifestaciones de la obesidad, y otros ven a la obesidad como uno de los muchos factores que pueden modular la acción de la insulina.

El factor dominante en la obesidad es la elevación casi permanente de los AGL plasmáticos y la utilización predominante de los lípidos circulantes por parte del tejido muscular, provocando una disminución del gasto de glucosa por el músculo y un estado de RI. Así, la RI llevaría a una hiperinsulinemia compensatoria y, al fallar este mecanismo compensador, conllevaría al desarrollo de intolerancia a la glucosa y posteriomente, DM. Por tanto, podríamos considerar que el SM puede llegar a tener una serie de causas que incluirían el sobrepeso y la obesidad, la inactividad física y una dieta con exceso de

hidratos de carbono, así como una serie de causas genéticas que aún no han sido aclaradas. Durante muchos años se ha especulado la existencia de un "gen del ahorro" (thrifty gen) y su posible relación con el SM.

En los últimos años, el conocimiento de los posibles mecanismos capaces de desencadenar el SM ha mejorado con el descubrimiento de los receptores activados por la proliferación de peroxisomas (PPAR) a nivel del núcleo celular.[145] Estos receptores serían factores de transcripción que son capaces de regular la expresión de múltiples genes y, que en su defecto, afectarían al control glucémico, al metabolismo de los lípidos, a la inflamación y al tono vascular.

Así mismo, con el trascurso de los años, se han descrito posibles nexos entre obesidad, RI y SM, y cobra especial interés la teoría de Unger, *"*deposición ectópica de la grasa*"* y la consideración del tejido adiposo como un órgano endocrino. [26]

El tejido adiposo, como ya se ha explicado en páginas anteriores, ya no se considera un mero depósito de grasas, sino un órgano endocrino con capacidad de producir una serie de adipoquinas como la leptina, resistina, adiponectina, factor de necrosis tumoral, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI – 1), etc. La excesiva sobrecarga energética que lleva a la obesidad visceral podría inducir cambios cualitativos y cuantitativos en la producción de estas adipoquinas. Estas moléculas podrían actuar como moduladores de la acción de la insulina y producir, tanto a nivel local como sistémico, RI. [27,28]

La insulin-resistencia, la diabetes y la obesidad se correlacionan, por tanto, estrechamente con el SM, pero las relaciones entre ellas son bastante complejas. Hay que tener en cuenta que, aunque la mayoría de los individuos con SM presentan algún grado de sobrepeso / obesidad, no todos los obesos con sobrepeso / obesidad presenta el síndrome. Por otro lado, existe mucha variación en el grado de sensibilidad a la insulina para un determinado IMC o PA, e incluso, individuos con peso normal o ligero sobrepeso pueden presentar RI.

1.4. CONFLICTO ENTRE SÍNDROME METABÓLICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA

El concepto "Síndrome Metabólico" implica la agrupación de factores de riesgo (obesidad, diabetes, HTA y dislipemia) en un mismo individuo en una magnitud no explicable por la casualidad. [123] Estos individuos presentan un mayor riesgo de desarrollar ECV y/o DM tipo 2 . La agrupación de dichos factores en un mismo individuo fue descrita a principios del siglo XX, pero no fue hasta finales de los años 90 cuando alcanzó la importancia que tiene en la actualidad. [7]

En 1998, la OMS [74] formuló los primeros criterios diagnósticos para definir al SM; definición que, con el avance de las investigaciones, debió ser mejorada. Desde entonces se han publicado múltiples definiciones según diferentes grupos científicos (Tabla 2) con el objetivo de encontrar una única herramienta diagnóstica común del síndrome y su posterior utilización en la práctica clínica habitual. De todas las definiciones descritas, las más utilizadas hoy en día, por su mayor sencillez, son las propuestas por la ATP III en el año 2001 [77] y su posterior revisión en 2005, [78] y la de la IDF. [75]

En la actualidad, una de las mayores controversias en torno al SM es la existencia o no de un mecanismo fisiopatológico común que pueda llegar a explicar cómo las diferentes alteraciones metabólicas presentes en el síndrome se relacionan entre sí en un mismo individuo.; lo cual ha llegado a plantear dudas sobre su utilidad clínica por parte de algunos autores y sociedades científicas. [146,147]

Los primeros estudios publicados plantearon la hipótesis de que el principal nexo entre los diferentes componentes del SM era la RI. [7] Las primeras definiciones defendían esta hipótesis, llegando incluso algunos autores a proponer el término de "síndrome de resistencia a la insulina", [76] exigiendo la demostración de RI para identificar a individuos que presentaban SM. [74,76,77]

La determinación de la existencia de RI es compleja. Se han propuesto diferentes métodos, algunos directos y en los últimos años y ya más utilizados por su accesibilidad en la práctica clínica diaria, los indirectos. La técnica de referencia, ya comentada, es el clamp euglucémico.[88] Es una técnica engorrosa y cara, careciendo de utilidad en la práctica clínica y en estudios epidemiológicos. Esta técnica permite una estimación directa de la utilización de los depósitos de glucosa a una determinada concentración de insulina en un estado de equilibrio.

Debido a su inaccesibilidad, se han desarrollado otros métodos indirectos, entre ellos y el más utilizado, el Índice HOMA. [100] Este método realiza, a través de modelos matemáticos, una estimación de la sensibilidad a la insulina y de las células beta pancreáticas a partir de las concentraciones plasmáticas de glucemia en ayunas e insulina (o en su defecto Péptido C). Presenta muy buena correlación con la técnica "gold standard" y, debido a su sencillez, es ampliamente utilizada en estudios epidemiológicos.

Una de las limitaciones importantes del Índice HOMA es que no existe un punto de corte común para determinar cuando existe o no RI, hecho que dificulta la comparación entre estudios poblacionales. Es por ello que en los últimos años varios autores han propuesto la utilización de medidas antropométricas y bioquímicas, para predecir la RI, o incluso, valorar la capacidad predictiva de los criterios diagnósticos del SM según ATP III / IDF para identificar a sujetos con RI. [73,79,82,148,149]

Hoy en día, y tal como hemos mencionado a lo largo de esta exposición, sigue un debate abierto sobre la relación entre SM, RI y obesidad abdominal, ¿es la RI la base indispensable del SM, o tiene un papel más activo el tejido adiposo localizado en la zona omental? ¿RI es sinónimo de SM?

Los autores que apoyan el papel activo de la grasa visceral argumentan que existe RI sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y que no todos los sujetos con RI reúnen criterios diagnósticos de SM. Por otro lado, los autores que defienden que la RI es el elemento inicial y básico argumentan que el perímetro de la cintura es un parámetro indirecto, quizás inexacto, y en ocasiones, muy variable, del depósito de grasa visceral y no siempre equivale a grasa omental, que es la que parece estar relacionada con la RI y al SM, hecho que podría explicar porqué no todos los sujetos obesos son resistentes a la insulina. [82]

Con la publicación de varios estudios se ha intentado aclarar parte del conflicto Síndrome Metabólico – Resistencia a la Insulina. Cabe destacar un estudio publicado por *Cheal et al* [148] en el que participaron 443 voluntarios sanos, no diabéticos y sin tratamiento farmacológico alguno, entre 19 y 79 años de edad. La prevalencia de SM según criterios ATP III fue del 20.5 % (18.3 % hombres y 22.6 % mujeres), presentando una sensibilidad baja (46 %) y especificidad alta (76 %) para el diagnóstico de RI. En los resultados publicados, 91 sujetos fueron diagnosticados de SM y 69 de ellos presentaban RI, mientras que entre los 149 sujetos diagnosticados de RI, tan sólo 69 cumplían criterios SM. Resultados similares fueron publicados por *Martin Rutter et al* en "The Farmingham Offspring Study". [150] De los 2803 sujetos participantes, entre 26 y 82 años de edad y tras un seguimiento medio de hasta 6.8 años, la prevalencia del SM-ATP III fue del 27.8 %, según IDF 34.2 % y la de RI aproximadamente un 25 %. Analizando por grupos, entre los sujetos con SM, la prevalencia de RI fue de un 56.4 % y entre aquéllos que no cumplían criterios de síndrome, un 12.8 % presentaban RI. *Sierra et al* en el "Rochester Heart

Family Study" [151] publica resultados similares, presentando la población a estudio una prevalencia de SM-ATP III de 15.6 % teniendo muy baja sensibilidad (45%) y alta especificidad (hasta un 93 %) para identificar sujetos con RI. Liao et al concluye también en sus publicaciones que identificar sujetos con RI según criterios SM ATP III, presentan muy baja sensibilidad (entre 20-50 %).

Analizando publicaciones españolas, muy pocos estudios hacen referencia a la eficacia de los criterios diagnósticos SM-ATP III para identificar sujetos con RI. Quizás uno de los más importantes es el publicado por *Meriño-Ibarra et al*, [152] en el que participaron 177 voluntarios (68 varones y 109 mujeres), con una prevalencia de SM ATP III del 44.7 % e, igual que estudios anteriores, con muy baja sensibilidad para determinar la RI, aproximadamente el 34 %. *Martínez –Candela* [127] describe resultados similares; una población murciana de 317 sujetos, con una prevalencia de SM-ATP III del 20.2 % y una prevalencia de RI de 27.7 %, pero con muy baja sensibilidad (45.7 %) y alta especificidad (mayor del 80 %) para su diagnóstico según criterios SM.

Finalmente, en nuestra cohorte del grupo CDC, ya publicado por la Dra Noelia Fernández, [139] la prevalencia de SM –ATP III fue del 24.3 % (siendo similar entre hombres (24.3 %) y mujeres (24.2 %). Utilizando esta definición, solo el 32 % de los hombres y el 36 % de las mujeres presentan RI determinada como un percentil del índice HOMA ≥ 75; no encontrando asociación entre el SM y la presencia de RI determinada por el índice HOMA. Por tanto, no todos los individuos con SM presentan RI. Si empleamos la definición SM-IDF, los resultados son similares. El porcentaje de individuos con SM que presentan RI para los hombres es del 27 % y para las mujeres del 36 %. Utilizar el SM como herramienta diagnóstica para identificar a individuos con RI presenta una baja sensibilidad: 41 % para el SM-ATPIII y 51 % para el SM-IDF, resultados similares a estudios publicados y comentados anteriormente. Por otro lado, la RI está presente en individuos sin criterios de SM; el 20.9 % de los individuos sin SM-ATPIII, y el 20.3 % de los individuos sin SM-IDF, presentan RI.

Tras estos resultados, parece claro que los criterios de SM no identifican a individuos con RI. Son entidades diferentes. Aunque la RI pueda llegar a estar presente en individuos con SM, no explica en su totalidad su mecanismo fisiopatológico. Si bien es cierto que la RI parece presentar algún papel asociado a la patogénesis del SM, no hay que olvidar que existen otros factores genéticos y/o ambientales que también juegan algún papel en la aparición de las alteraciones metabólicas que forman parte del síndrome. Además, se ha demostrado que la RI está presente en otras entidades clínicas no relacionadas con el SM, como el síndrome del ovario poliquístico, la enfermedad del hígado graso no alcohólico, e incluso, algunas formas de cáncer. Dichas alteraciones no sólo son debidas a defectos en el metabolismo de la glucosa, sino también al impacto adverso de la hiperinsulinemia en tejidos que mantienen la sensibilidad a la insulina.

1.5. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Tras haber revisado todo lo publicado hasta el momento, a pesar de las controversias que existen, el SM es un síndrome clínico caracterizado por la agrupación de varios factores de riesgo capaces de incrementar la posibilidad de eventos cardiovasculares, mientras que la RI es un concepto fisiopatológico, una situación capaz de provocar alteraciones metabólicas, algunas de ellas comunes al SM, pudiendo llegar a desarrollar una amplia variedad de síndromes clínicos tales como DM tipo 2, HTA, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad del hígado graso no alcohólico, apnea obstructiva del sueño o ciertos tipos de cáncer.

La RI es, además, un importante factor predictor independiente de un gran número de enfermedades, entre ellas y quizás, de mayor importancia por su alta prevalencia en los países industrializados, la DM tipo 2 y las ECV.

Siendo conocida la elevada prevalencia de DM tipo 2 y de eventos cardiovasculares que existe en las Islas Canarias y, dado que están íntimamente relacionadas con el grado de RI, es importante poder detectar, de forma precoz, esta defecto para prevenir, así, el desarrollo de DM- 2 y las complicaciones micro y macrovasculares que ella conduce.

Nos proponemos, por tanto, con este estudio y que presentamos como tesis doctoral, los siguientes objetivos:

1.- Analizar la prevalencia de RI y su papel como predictor de diabetes en la población canaria.

1.1 Describir los valores de los diferentes métodos indicativos de RI y la asociación entre ellos (niveles séricos de TG, relación TG / HDLc, Índice Díaz-González e Índice HOMA2)

1.2 Comprobar la asociación de diferentes mediciones antropométricas (IMC, RAE y RAP) con la RI.

2.- Estudiar la relación de la RI con los factores de riesgo cardiovascular más conocidos.

3.- Analizar los principales factores de estilo de vida asociados a la presencia de RI en la población canaria.

II. Material y métodos

2.1. EL CDC DE CANARIAS

El estudio que presentamos a continuación es un estudio epidemiológico- transversal sobre una muestra representativa de la población adulta canaria, con edades comprendidas entre los 18 y 75 años de edad. Todos los participantes son sujetos que han sido incluidos en la cohorte denominada "CDC de Canarias".

Las siglas "CDC" corresponden a las palabras Cardiopatía isquémica, Diabetes mellitus y Cáncer. Esta cohorte tiene como principal objetivo estudiar la prevalencia e incidencia de estas patologías en la población adulta canaria, analizar la posible asociación de potenciales o sospechosos factores de riesgo (dietéticos, ambientales, familiares, laborales, culturales, socioeconómicos, de estilo de vida, constitucionales, genéticos, entre otros) con la incidencia de las tres enfermedades citadas, y, por último, crear una seroteca y un banco de genomas que permitan el estudio de factores bioquímicos y genéticos asociados a estas enfermedades. El objetivo, diseño y resultados preliminares de dicho estudio han sido publicados.[22]

Este proyecto fue aprobado previamente por el Comité de Ética del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC) y, tanto el reclutamiento inicial como el seguimiento y posteriores estudios han sido financiados por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, la Fundación Canaria para la Investigación y Salud, el Instituto Canario para la Investigación del Cáncer y la Consejería de Educación del Gobierno de Canarias.

2.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

2.2.1. Participantes del estudio

La cohorte "CDC de Canarias" se reclutó de forma aleatoria a partir del censo de las tarjetas sanitarias del Servicio Canario de la Salud, que incluye la casi totalidad de la población residente en las islas, ya que la cobertura del sistema sanitario público es casi universal. Se consideró que este censo reunía las condiciones idóneas de universalidad, actualización permanente, informatización de los datos y accesibilidad para su empleo en investigación.

La estrategia utilizada para el muestreo fue de estratificación polietápica, con la isla como primera etapa, y la comarca (norte y sur en cada isla) como segunda, seleccionando aleatoriamente al menos un municipio por comarca y realizando, finalmente, un muestreo aleatorio simple en cada municipio.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó como referencia la prevalencia de cáncer, ya que constituye la patología más infrecuente de las estudiadas en el proyecto CDC. Un tamaño mínimo de 5500 personas permitiría, a lo largo de 20 años de seguimiento, detectar 120 nuevos casos de cáncer, a partir de una tasa de incidencia esperada de $11x10^4$ $año^{-1}$, una de las tasas más bajas de los tres problemas de salud abordados. En este cálculo se consideró que la tasa de respuesta alcanzaría, al menos, el 65 %. La participación alcanzó finalmente el 70 % calculado como el porcentaje de participantes que acudió a la cita respecto al total de aquéllos a los que se envió la segunda carta, una vez descontadas las cartas que fueron devueltas.

2.2.2. Selección y reclutamiento de los participantes

El reclutamiento de los individuos incluidos en la cohorte comenzó en Enero de 2000 y finalizó en Diciembre de 2005, obteniéndose un tamaño muestral de 6729 participantes adultos en su totalidad, de entre 18 y 75 años de edad, pertenecientes a cada una de las 7 islas del archipiélago canario.

El trabajo fue pilotado previamente con una muestra representativa de la isla de El Hierro. En el año 1993 se estudió un conjunto de 612 residentes en la isla de El Hierro, lo cual hace que la muestra de población enrolada en esta isla tenga mayor tiempo de seguimiento que el resto de la cohorte, además de ser más vieja en edad.

Otro aspecto a destacar en el reclutamiento es que, en la Isla de Gran Canaria, el número de mujeres seleccionadas fue intencionadamente mayor que el de hombres para permitir un mejor estudio de las diferencias existentes entre las islas respecto al cáncer de mama (las mujeres de Gran Canaria padecen una mortalidad significativamente superior por el cáncer de mama frente a las mujeres del resto del archipiélago canario, hasta tal punto que convierten a la provincia de Las Palmas de Gran Canaria en la de mayor mortalidad por este cáncer de toda España).

El trabajo de campo fue realizado por personal contratado exclusivamente para el proyecto CDC de Canarias. La estrategia de reclutamiento comenzó con el apoyo del Servicio Canario de Salud, institución que avala la solicitud de participación, de las autoridades sanitarias de cada isla y de las autoridades políticas de cada municipio seleccionado. Asimismo, se solicitó el permiso a los directores de cada área de salud e informó, a todos los equipos de Atención Primaria en cada isla que atendían a la población seleccionada, de la puesta en marcha del estudio, a los cuales se les pidió que manifestaran una opinión positiva en el caso de que algún paciente resultase seleccionado y les pidiera información sobre el estudio. También se realizó una campaña informativa en los medios de comunicación locales donde se divulgó las características del estudio.

Posteriormente, se realizó un primer envío postal a los sujetos seleccionados con información sobre los objetivos del proyecto, pidiéndoles, además, su participación. Quince días más tarde recibían un segundo envío postal dándoles cita a los sujetos seleccionados para que acudieran en ayunas al centro de salud más cercano a su domicilio, con el fin de realizarles una extracción de sangre y una exploración física detallada, tras la toma de datos identificativos y la firma del consentimiento informado. Asimismo se les entregaba una nueva carta, recordándoles una nueva cita pactada con el participante, a la hora y día de su conveniencia, para la realización de la fase de encuesta, entrevista de aproximadamente una hora de duración.

2.2.3. Criterios de inclusión y de exclusión

Los participantes incluidos en la cohorte del “CDC de Canarias” tuvieron que cumplir una serie de criterios para poder ser incluidos en la misma:

- Han de ser residentes censados en las Islas Canarias, o población no canaria, pero con residencia en las islas por un periodo de, al menos, 5 años.
- Figurar en el censo de tarjetas sanitarias.
- Tener entre 18 y 75 años de edad

Todos los participantes, voluntariamente, dieron su consentimiento para ser incluidos en el estudio después de haber sido informados, verbalmente y por escrito, sobre las características y objetivos del estudio CDC de Canarias.

En este consentimiento se manifestaba expresamente, no sólo el conocimiento del proyecto por parte del participante, las pruebas a las que iba a ser sometido y los contactos periódicos en años posteriores, sino también su autorización para consultar su historial clínico, en caso de que fuera necesario por parte de los investigadores, para almacenar sus muestras séricas, hemáticas y genéticas, y emplear toda la información obtenida en estudios posteriores que fueran autorizados por el Comité de Bioética del HUNSC.

Los sujetos tuvieron que estar libres del padecimiento de cualquier neoplasia conocida en el momento de su inclusión.

El único criterio de exclusión fue la incapacidad de responder por sí mismo al encuestador y/o no disponer de una persona próxima al individuo seleccionado como intérprete en los casos que esto se consideró oportuno.

No se ha excluido a quienes padecieran cardiopatía isquémica o diabetes mellitus considerando que la cohorte cuenta con el tamaño muestral suficiente para no perder potencia en la medición de la incidencia de estas dos enfermedades, pese a su inclusión. Por otra parte, se ha considerado importante no excluirlas porque la diabetes está considerada persé un factor de riesgo cardiovascular, y la cardiopatía isquémica cuenta con factores de riesgo compartidos con algunos cánceres como el tabaquismo, sedentarismo o dislipemia.

2.2.4. Cronología del trabajo de campo

El día de la cita, cada participante que acudió en ayunas al centro de salud fue recibido por encuestadores contratados y especialmente entrenados para este estudio. Se les informó de una manera más detallada sobre las características del estudio y aclararon cuantas dudas pudieran surgir.

Posteriormente se recogieron los datos de filiación e identificación de cada uno de ellos: nombre, número de Documento Nacional de Identidad y Seguridad Social, fecha y lugar de nacimiento, domicilio, teléfonos de contacto, tiempo de residencia en Canarias, centro de salud al que está adscrito y nombre de su médico de familia.

Tras esta recogida de datos se pidió consentimiento informado, en primer lugar, para poder acceder al historial clínico del participante en caso de tener que confirmar diagnósticos durante el seguimiento y, en segundo lugar, para poder realizar la extracción de sangre y separar una muestra de la

sangre extraída con el objetivo de almacenarla en un congelador de -80º C y poderla utilizar posteriormente para la extracción de ADN.

Esta primera convocatoria sirvió también para dar una segunda cita al participante de cara a la realización del cuestionario, puesto que se hace imposible, por su duración, hacerlo durante la recepción del participante.

Una vez recogidos los datos identificativos, se realizó una exploración física todos los participantes.

La exploración física fue realizada en la primera cita a la que acudieron los sujetos seleccionados, a primera hora de la mañana (8.00 a.m.) en ayunas. Se tomaron medidas antropométricas siguiendo las normas publicadas por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) en el año 2000.[153] El participante debía estar descalzo, en ropa ligera y en bipedestación, obteniéndose así:

- Peso (Kg)
- Talla (cm)
- Perímetro abdominal (circunferencia trazada a la altura del ombligo tomando como referencia la mitad de la distancia entre el margen costal inferior y las crestas ilíacas)
- Perímetro pelviano (circunferencia medida a la altura de las caderas sobre las prominencias de los trocánteres mayores de ambos fémures)
- Perímetro de la muñeca a partir de la circunferencia de la misma.

Todas estas medidas, en centímetros, se tomaron mediante una cinta métrica inextensible.

Con todas estas medidas se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC en Kg/cm^2), la ratio abdomen/pelvis (RAP) y la ratio abdomen/estatura (RAE).

También se midió la frecuencia cardiaca, medida por el pulso radial, y la presión arterial (mmHg).

La toma de tensión arterial se realizó con el individuo en sedestación, después de 5 minutos en reposo, con el brazo derecho apoyado en una mesa, y el manguito de medición en el brazo, a la altura del corazón, siguiéndose las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SemFYC), en su protocolo de 1999.[154] La toma de tensión se realizó en dos ocasiones, con un intervalo de 5 minutos entre ambas mediciones, registrándose los dos resultados. Las determinaciones se realizaron con un tensiómetro de mercurio calibrado. Aleatoriamente, al 10 % de los participantes se les hizo un electrocardiograma basal.

Todas estas determinaciones fueron realizadas por un profesional diplomado en enfermería.

Posteriomente, se procedió a la extracción de aproximadamente 10 ml de sangre venosa, repartiéndose en dos tubos de ensayo: uno para bioquímica con una capacidad de 6 ml, y un tubo de hemograma que contiene en su interior una sustancia anticoagulante, el EDTA, que mantiene la sangre anticoagulada para la posterior extracción de ADN, con una capacidad de 4 ml para almacenar la sangre total.

Los tubos de bioquímica se centrifugaron in situ a temperatura ambiente en una centrífuga manual a una velocidad de 3000 rpm durante 10-15 minutos. Este procedimiento se hizo con cada tubo tras un periodo no superior a una hora de la extracción con el fin de separar el suero de los componentes celulares y evitar errores de medición. Ambos tubos fueron conservados en neveras portátiles manteniendo una temperatura de 4ºC y transportados diariamente por el personal del proyecto desde cada isla a Tenerife, donde se encuentra el laboratorio de referencia.

Así, en el laboratorio central de referencia, en las primeras 24 horas posteriores a la extracción, se determinaron, en las muestras de suero, la glucemia, las lipoproteínas (colesterol total (CT), colesterol

unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y triglicéridos (TG)) y la apolipoproteína B en un analizador Hitachi 917 (Roche Diagnostic®) y se expresaron sus concentraciones en mg/dl. El suero sobrante fue repartido en 4 alícuotas séricas que se almacenaron a -80ºC para posteriores mediciones, como leptinas o péptido C. El tubo que contenía sangre total se almacenó a -20 ºC, tras extracción de ADN.

En un periodo de no más de una semana, cada participante recibió por correo postal los resultados de su analítica.

La realización del cuestionario (cuestionario CDC, disponible en www.icic.es/cuestionario-CDC/doc) se llevó a cabo en una cita posterior a la de la exploración física y extracción sanguínea. La entrevista tuvo lugar el día, la hora y el lugar acordado con los individuos seleccionados. Se realizó por encuestadores entrenados y contratados para el proyecto CDC.

El cuestionario CDC se divide en varios apartados:

1.- Datos de filiación de cada individuo, incluyendo nombre y apellidos, DNI, domicilio, número de teléfono, lugar y fecha de nacimiento, estado civil, número de hijos y de hermanos.

2.- Datos sobre número de personas que conviven en su casa y número de dormitorios del domicilio (lo cual podría dar un índice de hacinamiento).

3.- Seguridad Social, número, nombre de su médico de familia y centro de salud al que acude y con qué frecuencia.

4.- Nivel educativo, actividad laboral, situación laboral e ingresos económicos.

5.- Datos étnicos referentes a color de piel, ojos, pelo, y la presencia o no de manchas solares, nevus o pecas en zonas de exposición solar.

6.- Datos de lugar de nacimiento de padres y abuelos, y si existe algún tipo de consanguinidad familiar.

7.- Antecedentes personales y familiares de enfermedad de:

a. Cáncer
b. Diabetes mellitus, su tipo de tratamiento y presencia de complicaciones
c. Cardiopatía coronaria
d. Ictus
e. Muerte súbita
f. Hemorroides o estreñimiento
g. Enfermedades que hayan provocado ingresos hospitalarios
h. Intervenciones quirúrgicas
i. Tabaquismo, anterior o presente, activo o pasivo
j. Dislipemia y su tratamiento
k. Hiperuricemia
l. Presión arterial elevada y su tratamiento
m. Alergias o intolerancias alimentarias
n. Alguna otra enfermedad que manifieste el individuo
o. Tratamientos medicamentosos

8.- Historia ginecológica-obstétrica: menarquia, menopausia, ritmo menstrual, abortos, tratamientos hormonales, etc.

9.- Actividad física, tanto laboral como en actividades de ocio y/o en tareas domésticas, cuantificando tipo y duración.[155,156] A cada actividad autodeclarada por el participante se le asignó el número de MET que se le atribuye en el Compendio de Actividades Físicas de Ainsworth.[157] Además se pregunta sobre la aparición de síntomas de cardiopatía isquémica ante el ejercicio.

10.- Dieta, explorada a través de un cuestionario de frecuencia y cantidad de alimentos (FFQ-CDC, adaptación del FFQ desarrollado por Martín-Moreno y col en 1999 [158]) , validado para esta cohorte. [159]

11.- Exposiciones ambientales y laborales. Entre ellos se interroga por exposición solar, uso de horno microondas, proximidad de tendidos eléctricos de alta tensión, uso de teléfonos móviles y su frecuencia, uso de tintes capilares, o cualquier otra exposición que el individuo considere susceptible de ser perjudicial.

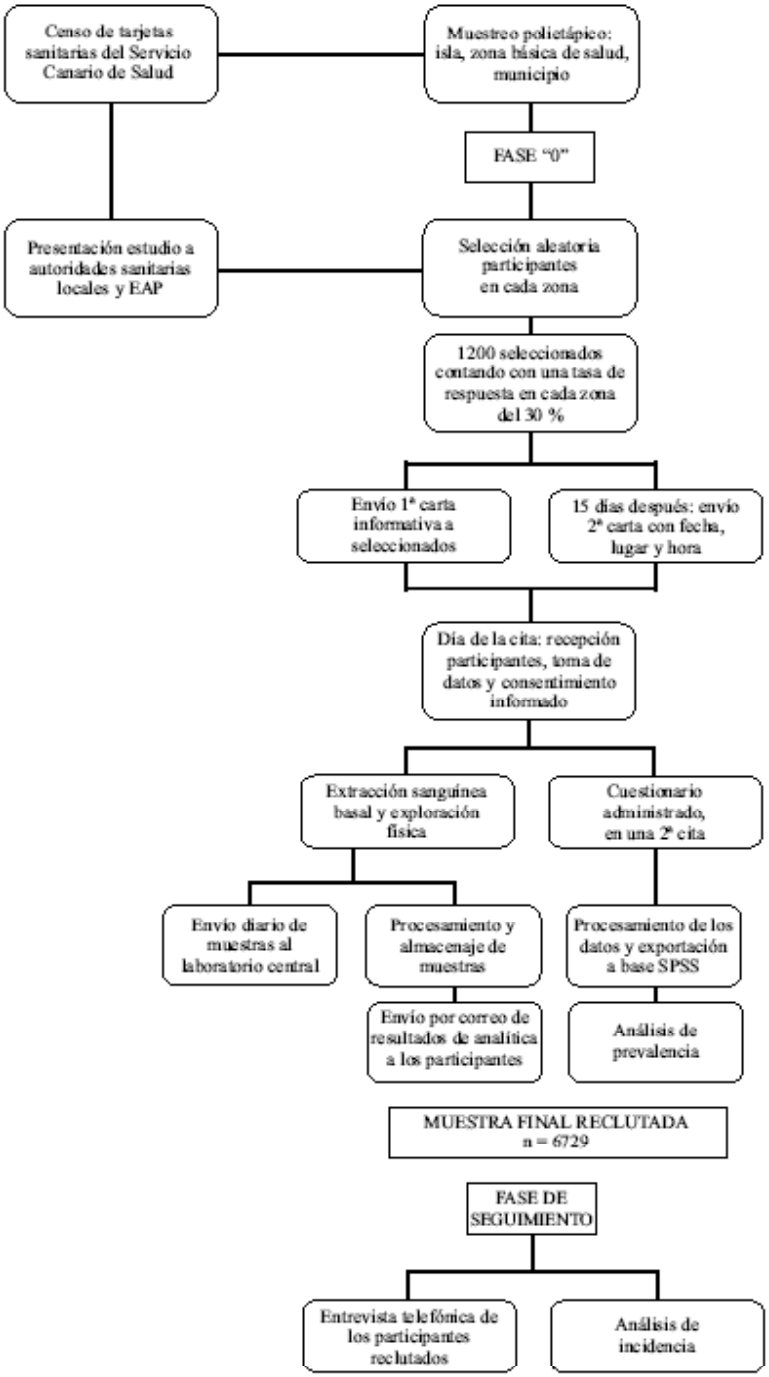
12.- Hábitos higiénicos y relaciones sexuales.

Los casos prevalentes de cáncer y ECV se recogieron por declaración del participante en el estudio; todos estos datos se contrastaron entrecruzando las respuestas a una serie de preguntas dirigidas a confirmar su veracidad, como motivos de ingresos hospitalarios y consumo de fármacos. Por otro lado, está previsto que en el seguimiento de la cohorte se contraste esta información con la historia clínica del participante, motivo por el cual se obtuvo el consentimiento en el momento del reclutamiento.

Una vez que se tuvo la población reclutada y los cuestionarios estuvieron cumplimentados, se comenzó el procesamiento de los datos en el siguiente orden: primero los cuestionarios se corrigieron por el personal médico del equipo, codificándose las enfermedades y procedimientos quirúrgicos según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIE-10). Los fármacos se codificaron usando el índice ATC con DDs 1999. A partir de este momento se escanearon los cuestionarios con un scanner Fujitsu que envió las imágenes a una estación NT, donde fueron sometidas a un programa de lectura óptica de los datos (TELEFORM ©). Este programa permitió la verificación y corrección de los datos antes de ser exportados a una base SPSS (versiones 12.0 a 19.0) creada para el posterior análisis de los mismos.

En resumen, la cronología del trabajo de campo del “CDC de Canarias” se resume en el siguiente diagrama.

Diagrama de flujo del reclutamiento de participantes de la cohorte "CDC de Canarias" (2000-2005)



2.2.5. Proceso del control de calidad

Todos los datos obtenidos en el cuestionario CDC han sido procesados de forma automática mediante lectura por escáner. Previamente, de forma aleatoria, se llevaron a cabo auditorías sobre el trabajo de producción de los datos primarios realizado por encuestadores, enfermeros y técnicos de laboratorio. Consistían en la comprobación de un subconjunto de datos mediante repetición de su proceso de obtención. Si se detectaban diferencias relevantes se procedía a la revisión del lote completo de cuestionarios para ese día y persona, rectificándose todo el contenido antes de proceder a su vaciado en la base de datos.

Posteriormente, sobre la base de datos se realizaba, de forma periódica, una revisión de consistencia de las variables y la corrección de anomalías mediante la consulta de los cuestionarios originales, almacenados en formato de imágenes TIFF, después de haber sido escaneados cada uno de los cuestionarios, y aplicando un programa de lectura que permite visualizarlas y corregir posibles errores, donde finalmente serían exportadas a una base de datos para su análisis.

Un tercer y último mecanismo de control de la calidad del estudio, se realizó a partir de la obtención de los histogramas para las variables numéricas continuas y de diagramas de barras para las variables de escala ordinal, nominal y categórica, con el fin de detectar valores extremos aberrantes que serían comprobados consultando los correspondientes cuestionarios originales.

Tratándose de un estudio de cohortes, a la muestra se le realizará un seguimiento cada 5 años, que incluye una actualización telefónica del cuestionario CDC, para los datos que son susceptibles de modificación durante este tiempo, y se tomarán muestras sanguíneas a los 10 y a los 20 años de realizado el primer cuestionario. Este seguimiento terminará por la finalización del estudio o pérdida del participante, o para cada enfermedad, con el padecimiento de alguna de estas. Para favorecer la adherencia al estudio de los participantes y reducir pérdidas durante la fase de seguimiento, se les envía con motivo de la Navidad, una tarjeta de felicitación, recordándoles que continúan enrolados en el estudio.

2.3. VARIABLES ESTUDIADAS

Para el estudio que se presenta, se han seleccionado y analizado una serie de variables extraídas de la base de datos “CDC de Canarias”, de un total de 6729 participantes (3816 mujeres y 2913 varones), tras haber excluido a los participantes que no aportaban datos en las variables analizadas.

2.3.1. Variables antropométricas

Las medidas antropométricas se tomaron siguiendo las recomendaciones publicadas por la SEEDO, con el participante descalzo, con ropa ligera y en bipedestación.[153]

Se tomaron medidas del peso (Kg), talla (cm), perímetro abdominal (cm) y pelviano (cm), permitiéndonos el cálculo del Índice Masa Corporal (IMC), ratio abdomen / pelvis (RAP) y ratio abdomen / estatura (RAE).

La obesidad, definida como un exceso de masa adiposa, se clasifica, según la OMS, en distintos estadios según el IMC: [48-50]

- Peso ideal (IMC 18 - 24.99 Kg/m^2)
- Sobrepeso (25 - 29.99 Kg/m^2)
- Obesidad (≥ 30 Kg/m^2)
  - Obesidad clase I (30 - 34.99 Kg/m^2)
  - Obesidad clase II (35 - 39.99 Kg/m^2)
  - Obesidad clase III (≥ 40 Kg/m^2)

Otro concepto, muy relacionado con el riesgo cardiovascular, es la llamada obesidad abdominal. Se definió la obesidad abdominal siguiendo los criterios del ATP III, por un perímetro abdominal mayor o igual a 88 cm en las mujeres y 102 cm en los varones.[75] La Federación Internacional de la Diabetes Mellitus (IDF) ha propuesto hace unos años reducir este punto de corte a 80 cm en las mujeres y 94 cm en los varones, dándole máxima prioridad a la obesidad abdominal con factor de riesgo cardiovascular.[77]

La obesidad abdominal también se definió a partir de la ratio abdomen / pelvis (RAP) si éste es igual o superior a 0.9 en las mujeres y 1 en los varones.[57]

Por último, recientemente se ha propuesto otra medida para definir la obesidad basada en la ratio abdomen / estatura (RAE),[58-59] considerando como obeso aquel sujeto con un RAE igual o superior a 0.55 en ambos sexos (esta cifra ha sido validada y publicada por nuestro grupo de trabajo [69]). Este índice también fue analizado como indicador de obesidad.

2.3.2. Variables biomédicas

Se midió la frecuencia cardiaca (Fc) y la presión arterial (mmHg) sistólica (PAS) y diastólica (PAD), utilizando para esta última un esfingomanómetro de mercurio calibrado, siguiendo las recomendaciones de la Semfyc.[154] Se realizaron dos tomas separadas por 5 minutos en el brazo dominante, con el participante en sedestación, calculándose el promedio para cada una de ellas.

2.3.3. Variables bioquímicas

La glucemia y las lipoproteínas (CT, HDLc y TG) fueron medidas con el autoanalizador Hitachi® 917 en las primeras 24 horas posteriores a la extracción de la sangre y se expresaron en mg/dl. El colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) fue calculado mediante la ecuación de Friedewald en mg/dl (LDLc = CT –HDLc – TG / 5).

2.3.4. Variables de estilo de vida

2.3.4.a. Consumo de tabaco

Se consideró fumador activo aquella persona que declaraba serlo, teniéndose en cuenta la cantidad y frecuencia de consumo para su correspondiente análisis.

2.3.4.b. Consumo de alcohol

El consumo de alcohol ha sido descrito como factor protector o de riesgo para las ECV en función de la frecuencia, tipo y cantidad.[162-165]

Este consumo se estimó en gramos diarios y se obtuvieron por declaración del participante, tanto en frecuencia como en cantidad. Se consideró el consumo excesivo si éste era mayor o igual a 30 gr/día. También se analizó el tipo de bebida alcohólica consumida diferenciándose 5 grandes grupos: (a) vino, (b) cerveza, (c) licores y vinos dulces, (d) ron, (e) whisky y aguardientes.

2.3.4.c. Actividad física

La medición de la actividad física realizada fue recogida mediante declaración del participante y se realizó con dos métodos diferentes.

Por un lado, se analizó el grado de sedentarismo que se obtuvo a partir de la definición de Bernstein. Según esta definición, un sujeto es sedentario si invierte menos del 10 % de su gasto energético diario en la realización de actividades físicas que requieran al menos 4 MET (actividad física equivalente o superior en gasto a caminar a paso rápido).[160] Se consideró también como sedentario, según la definición publicada por el grupo CDC, a aquella persona que realizara menos de 30 minutos de ejercicio físico en tiempo de ocio de forma diaria.[161]

Por otro lado, se calculó el número de MET empleados en actividades de ocio activo (≥ 4 MET), de ocio pasivo (< 4 MET, equivalentes a ver la televisión, juegos de ordenador, etc) y de trabajo.[157] De esta manera se obtuvieron una serie de variables que permitieron diferenciar a los sujetos según su gasto energético tanto en la jornada laboral como fuera de ella. También se calcularon los MET diarios totales (suma de todas las actividades). Todas estas variables se calcularon mediante un promedio semanal de la actividad física declarada del último año.

2.3.4.d. Dieta

En cuanto a la dieta, las variables utilizadas para el análisis se extrajeron del cuestionario FFQ recogido en el estudio por autodeclaración.[158,159] A partir del FFQ se calculó la adhesión a la dieta mediterránea estricta si los participantes habían declarado un consumo de legumbres, vegetales y frutas ≥ 3 veces en semana, de pescado ≥ 2 veces en semana, de carne ≤ 1 vez en semana, de aceite de oliva ≥ 5 veces por semana, y de vino-cerveza < 1 vez en semana. Una puntuación por encima de 6 se consideró una dieta mediterránea óptima, con una adherencia alta, mientras que una puntuación por debajo de 4 correspondía a una dieta de muy baja calidad con una baja adherencia. La puntuación intermedia (entre 4 y 5.9) precisaba la necesidad de mejora en el patrón dietético para un adecuado modelo mediterráneo.[166]

En el cuestionario también se recogieron preguntas acerca de la preferencia a la hora de tomar las carnes y pescados, así como aspectos en relación al consumo de la grasa asociada a las carnes (piel del pollo, grasa del filete). Con estas variables se construyeron dos patrones de cocción determinados:

a) Patrón de riesgo: patrón que combina el consumo de carnes o pescados de forma frita o a la brasa, junto con el consumo de carnes (cerdo o ternera) muy hechas (algo quemadas).

b) Patrón saludable: combina el resto de opciones para la carne o pescado (a la plancha, vapor u horno) y un consumo de carnes medio o poco hechas.

2.3.5. Factores de riesgo cardiovascular

2.3.5.a. Diabetes Mellitus

Se consideró diabético aquel participante que presentara una glucemia basal mayor de 125 mg/dl siguiendo los criterios de la Asociación Americana de Diabetes del año 2000 [167] o la declaración por parte de cada individuo de padecerla y/o estar en tratamiento dietético o farmacológico pautado por su médico.

En aquellos individuos con una glucemia mayor de 125 mg/dl y que no habían manifestado ser diabéticos, se contactó telefónicamente con ellos y se les recomendó una visita a su médico de familia para confirmar con otra analítica el diagnóstico de diabetes. Posteriormente se volvió a contactar con ellos para comprobar el resultado, sólo incluyéndose en el estudio como diabéticos a aquéllos en los que se pudo confirmar el diagnóstico.

Para la definición de Glucemia Basal Alterada (GBA) se ha seguido el criterio de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) considerando que ésta existe cuando se detecta en ayunas una glucosa mayor de 100 mg/dl y menor de 126 mg/dl.[77]

2.3.5.b. Hipertensión arterial

Se consideró como hipertensos a aquellos individuos que declaraban serlo y/o estuvieran en tratamiento con fármacos antihipertensivos para ello, o quiénes presentaran cifras elevadas de presión arterial en el momento del estudio: PAS ≥ 140 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg.[154,168]

Mencionar que en el análisis estadístico de los modelos de regresión de riesgos proporcionales realizados para valorar la capacidad de predicción de DM que poseen los indicadores de resistencia a la insulina se utilizó como punto de corte para la HTA los valores mayor o igual a 130/80 mmHg.

2.3.5.c. Dislipemia

Se consideró que padecían dislipemia aquellos individuos que habían sido diagnosticados previamente por su médico de familia, si estaban en tratamiento hipolipemiante con dieta y/o fármacos o que presentaran cifras séricas en ayunas mayor o igual a 250 mg/dl de CT, aunque se considera que el valor óptimo es menor de 200 mg/dl. Si el riesgo coronario es elevado se recomienda actuar sobre el CT mayor o igual a 200 mg/dl.

Dentro del concepto de hiperlipidemia también se contempló a aquellos sujetos que presentaban cifras de LDLc mayor o igual a 160 mg/dl o valores bajos de HDLc (menores de 50 mg/dl en mujeres y de 40 mg/dl en varones).

2.3.5.d. Definición de Síndrome Metabólico

Para el diagnóstico del Síndrome Metabólico (SM) se empleó la definición propuesta en el 2009 realizada por diferentes grupos y sociedades científicas ante la falta de consenso. [128]

Para considerar si un individuo tiene SM, debe presentar, al menos, 3 de los siguientes 5 criterios:

1. Obesidad Abdominal (aumento del PA, cuyos valores serán específicos según la población a estudio, con diferencias según sexo).
2. Elevación de los TG séricos, ≥ 150 mg/dl o, en su defecto, tener tratamiento farmacológico para ello.
3. Disminución de las concentraciones séricas de HDLc (< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres) o, en su defecto, recibir tratamiento farmacológico.

4. HTA (≥ 130/85 mmHg), o tratamiento farmacológico
5. Alteración de la glucemia basal (≥ 100 mg/dl) o, en su defecto, recibir tratamiento farmacológico.

Así mismo, incluimos la definición de Síndrome Premórbido (SPM), propuesta por la OMS tras la publicación del consenso anterior, en el que se excluye, para la definición de este síndrome a los pacientes con diabetes mellitus y aquellos que han padecido eventos cardiovasculares. [129]

2.3.5.e. Estimación de resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina fue estimada a partir de la glucemia basal y de las concentraciones de péptido C utilizando un modelo matemático (**HOMA 2-IR**) proporcionado por el Oxford Centre for Diabetes Endocrinology and Metabolism (disponible en www.dtu.ox.ac.uk./homa). [93] La determinación de las concentraciones de péptido C se realizó a través de un enzimainmunoensayo (Biosource®, ng/ml, coeficiente de variación intraensayo 6.3 % e interensayo 4.7 %).

La fórmula utilizada para el cálculo del HOMA 2 fue: péptido total x glucosa x 0.0555 / 22.5. Se estableció como punto de corte para considerar que un sujeto es o no resistente a la insulina el percentil 75 correspondiendo a 0.5744 en mujeres y 0.6453 en varones.

El índice HOMA es el modelo matemático más ampliamente utilizado para la estimación de la RI, sin embargo, en los últimos años se han propuesto otras medidas de fácil acceso y de gran aplicabilidad desde el ámbito de la Atención Primaria, y que hemos utilizado en el análisis de nuestra cohorte para estimar el grado de RI:

1. **Niveles de TG séricos:** se determinó como punto de corte para considerar a un sujeto resistente a la insulina tener cifras de TG séricos mayor o igual a 130 mg/dl. [116-119]
2. **Razón de TG / HDLc:** si un sujeto presenta el cociente TG / HDLc mayor o igual a 3 se considera que tiene RI. [119]
3. **Índice Díaz - González**: estimado a través de una ecuación logística, propuesta por su propio autor, a partir de marcadores bioquímicos (glucemia, niveles de HDLc) y mediciones clínicas de rutina (IMC y PAD). El tener 3.5 puntos o más en la clasificación conlleva a tener resistencia a la insulina. [122]

IMC		
< 26 0	26-29.9 1	≥ 30 2.5
GLUCEMIA (mg/dl)		
< 90 0	90 – 99 1.5	≥ 100 3
HDL-c (mg/dl)		
≥ 60 -1	50 – 59 0	< 50 0.5
PAD (mmHg)		
< 85 0	≥ 85 y/o HTA 1	

2.3.6. Miscelánea

Otra variable, de naturaleza antropológica, definida a partir del cuestionario, fue la denominada "ancestría canaria", término que, en nuestro estudio, define a aquellos participantes que hubieran nacido en las Islas Canarias, al igual que sus padres y sus cuatro abuelos (maternos y paternos). Es decir, aquellos canarios que lo son desde hace tres generaciones.

Esta variable es de interés en nuestra muestra habida cuenta de la supervivencia de la carga genética aborigen en la actual población canaria como ha publicado nuestro grupo de trabajo CDC. Por lo tanto, es un factor que se ha de tener en cuenta por su valor añadido frente al riesgo cardiovascular, desde el punto de vista cultural y de estilo de vida, además del genético.

2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos han sido analizados de forma transversal para conocer algunas características de relevancia clínica de la población canaria en relación a la RI.

Se ha realizado un análisis exploratorio de las principales variables descritas en apartados anteriores. Las variables continuas se resumieron mediante su media (μ) y desviación típica (DT). En los casos en los que las variables no presentaban una distribución normal (TG séricos, la ratio TG/HDLc e IDG), el análisis se realizó aplicando siempre la transformación logarítmica.

Las variables categóricas se presentan mediante las frecuencias observadas (distribución porcentual) y sus intervalos de confianza al 95 % ($IC_{95\%}$).

Se han aplicado los métodos habituales de análisis en los estudios descriptivos. En el análisis univariado, se utilizó la prueba de la t de student para la comparación de medias de las variables continuas, el análisis de varianza (test de Anova) para comprobar la asociación de variables continuas con más de dos categorías y la prueba de la Chi cuadrado de Pearson para estudiar la asociación entre variables categóricas. La correlación entre variables continuas se estimó por el coeficiente de Pearson ajustado por la edad.

Se elaboró, además, un conjunto de modelos de regresión logística multivariada, con estimación de razones de ventaja (OR o RR en su defecto), intervalos de confianza y nivel de significación estadística, para las diferentes variables de exposición estudiadas. El nivel de significación estadística se estableció en el 5 % (valores de p menores de 0.05). Los modelos se controlaron con la prueba de Hosmer-Lemeshow.

Se analizó el primer lugar la relación de las medidas antropométricas de obesidad (IMC, RAE y RAP) con la RI medida con los cuatro estimadores utilizados en este estudio (TG séricos, la ratio TG/HDLc, IDG e índice HOMA-2) ajustados por edad y sexo. Posteriormente, se elaboraron otros modelos de regresión logística (incluyendo y excluyendo a los pacientes diabéticos en cada uno de ellos) para determinar qué otras variables consideradas en el estudio (sexo, edad, IMC, RAE, consumo de alcohol y tabaco, Fc, HTA, DM, hipercolesterolemia, sedentarismo, adherencia a la dieta mediterránea) se asocian con la RI, considerando como variable dependiente a cada uno de los estimadores de RI utilizados.

Finalmente, se presentan los modelos de riesgos proporcionales, también llamados de Cox, para valorar la capacidad de predicción de diabetes mellitus que poseen los indicadores de RI, considerándose como variable dependiente el tiempo de seguimiento hasta que aparece DM. En estos últimos modelos que se exponen, los sujetos incluidos como "evento", son aquéllos que presentaron DM, y los incluidos como "censurados", aquéllos que no la presentaron.

Todo el análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS ® versión 15.0 en español.

III. Resultados

3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Las características demográficas de la población estudiada quedan reflejadas en la tabla 3.1.1.

En esta cohorte analizada de 6729 individuos, el 56.7 % son mujeres (3816), mientras que el 43.3 % son varones (2913). La edad media de la muestra es de 43.05 años con una desviación típica de 12.84 años, no habiendo diferencias de edad entre ambos sexos (tabla 3.1.1). La distribución de la población por grupos de edad se presenta en la tabla 3.1.2. El 26.4 % de la población estudiada tienen entre 35-44 años de edad.

Tabla 3.1.1. Características demográficas de la población.

		Total	Mujeres	Varones
Número de individuos		6729	3816 (56.7 %)	2913 (43.3 %)
Edad (años)	**Media**	43.05	43.03	43.07
	Desv típ	12.840	12.87	12.81
Percentiles	**25**	33	33	33
	50	42	42	42
	75	54	54	54

Tabla 3.1.2. Distribución de la población según grupos de edad.

Años (rango edad)	Frecuencia	Porcentaje Válido
18-24	528	7.9
25-34	1429	21.2
35-44	1778	26.4
45-54	1432	21.3
55-64	1358	20.2
65-75	200	3.0

3.2. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS

Las variables antropométricas de nuestra cohorte de estudio, distribuidas por sexo, se describen en las tablas 3.2.1 y 3.2.2.

Las mujeres presentan un IMC medio de 27.36 ± 5.55 Kg/m^2 manteniéndose cifras similares en los varones (IMC medio de 27.52 ± 4.26 Kg/m^2). Respecto a la cintura abdominal y pelviana, las mujeres tienen una media de 87.23 ± 13.79 cm y 101.78 ± 12.46 cm respectivamente; en los varones la cintura abdominal aumenta ligeramente presentando una media de 95.50 ± 11.55 cm, mientras que en el caso de la cintura pelviana se mantienen cifras similares (101.76 ± 9.23 cm). Otros parámetros analizados, indicadores de obesidad, fueron la ratio abdomen / estatura (RAE) y la ratio abdomen / pelviano (RAP). Las mujeres presentan una media de 0.54 ± 0.13 para la RAE y 0.85 ± 0.085 para RAP, mientras que los varones una media de 0.55 ± 0.08 y 0.94 ± 0.089 respectivamente.

Tabla 3.2.1. Mediciones antropométricas en mujeres.

	Peso (Kg)	Altura (cm)	IMC (Kg/m^2)	Cintura abdominal (cm)	Cintura pelviana (cm)	RAE	RAP
Media	69.63	159.63	27.36	87.23	101.78	0.54	0.85
Mediana	68.00	160.00	26.62	86.00	101.00	0.54	0.86
Desv típ	14.16	6.56	5.55	13.79	12.46	0.13	0.085
Percentiles 25	59.50	155.00	23.19	77.00	94.00	0.47	0.80
50	68.00	160.00	26.62	86.00	101.00	0.54	0.86
75	78.00	164.00	30.80	96.00	109.00	0.60	0.90

Tabla 3.2.2. Mediciones antropométricas en varones.

	Peso (Kg)	Altura (cm)	IMC (Kg/m^2)	Cintura abdominal (cm)	Cintura pelviana (cm)	RAE	RAP
Media	81.57	172.14	27.52	95.50	101.76	0.55	0.94
Mediana	80.00	172.00	27.18	95.00	102.00	0.55	0.94
Desv típ	13.77	7.31	4.26	11.55	9.23	0.08	0.089
Percentiles 25	72.00	167.00	24.55	88.00	97.00	0.51	0.89
50	80.00	172.00	27.18	95.00	102.00	0.55	0.94
75	90.00	177.00	30.12	103.00	107.00	0.60	0.99

La obesidad, definida como un exceso de masa adiposa, se clasifica, según la OMS en distintos estadios según el IMC. En nuestra cohorte, el 37.6 % de las mujeres mantienen un peso ideal (IMC entre 18 - 24.99 Kg/m^2), mientras que en los varones, el 44.7 % presentan sobrepeso (IMC 25 - 29.99 Kg/m^2) (tabla 3.2.3).

Si incluimos en esta clasificación los diferentes grados de obesidad, en función del IMC, los porcentajes se mantienen sin importantes variaciones (tabla 3.2.4).

Tabla 3.2.3. Prevalencia de las categorías del IMC (%) en cada sexo.

	Mujeres	Varones
Peso ideal (IMC 18 – 24.99 Kg/m²)	37.6	28.2
Sobrepeso (IMC 25 – 29.99 Kg/m²)	33.0	44.7
Obesidad (IMC ≥ 30 Kg/m²)	29.5	27.2

Tabla 3.2.4. Prevalencia de las categorías del IMC (%), incluyendo grados de obesidad, en cada sexo.

IMC (Kg/m²)	Mujeres	Varones
< 18.5	1.4	0.9
Peso ideal (18.5 – 24.99)	37.1	27.8
Sobrepeso (25 – 29.99)	32.5	44.4
Obesidad tipo 1 (30 – 34.99)	20.0	22.5
Obesidad tipo 2 (35 – 39.99)	6.8	3.6
Obesidad tipo 3 (≥ 40)	2.3	0.8

La obesidad abdominal también se definió, como describimos en páginas anteriores, a partir de la RAE y RAP.

El 47.0 % de las mujeres y el 52.8 % de los varones presentan obesidad abdominal según la RAE (tabla 3.2.5), mientras que si optamos por la RAP como indicador de obesidad, los porcentajes disminuyen de forma considerable, el 25.9 % de los mujeres y el 18.6 % de los varones tienen obesidad abdomino-pélvica (tabla 3.2.6).

Tabla 3.2.5. Prevalencia de obesidad (%) según RAE en cada sexo.

RAE	Mujeres	Varones
< 0.55	53.0	47.2
≥ 0.55	47.0	52.8

Tabla 3.2.6. Prevalencia de obesidad según RAP (%) en cada sexo.

RAP	Mujeres	Varones
< 0.9 (mujeres) < 1 (varones)	74.1	81.4
≥ 0.9 (mujeres) ≥ 1 (varones)	25.9	18.6

3.3. CARACTERÍSTICAS BIOMÉDICAS Y BIOQUÍMICAS

Las variables biomédicas incluidas en el análisis son la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), así como la frecuencia cardiaca (Fc). Se describe en las siguientes tablas el análisis estadístico correspondiente (tablas 3.3.1 y 3.3.2).

Las mujeres tienen una PAS/PAD media de 120.2 / 75.7 mmHg, aumentando estas cifras ligeramente en los varones, 127.3 / 80.9 mmHg. La Fc media de las mujeres es de 74.9 latidos/min y de 71.2 latidos/min en los varones.

En la tabla 3.3.3 se describe la distribución de la Fc en ambos sexos. El 44.7 % de las mujeres tienen una Fc entre 70 – 80 latidos/min, mientras que el 49.0 % de los varones tienen una Fc menor de 70 latidos/min

Tabla 3.3.1. Variables biomédicas de las mujeres.

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Fc (latidos/ min)
Media	120.2	75.7	74.9
Mediana	117.5	75.0	76.0
Desv tip	19.5	11.2	10.3

Tabla 3.3.2. Variables biomédicas de los varones.

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Fc (latidos/ min)
Media	127.3	80.9	71.2
Mediana	125.0	80.0	72.0
Desv tip	17.7	10.9	10.9

Tabla 3.3.3. Distribución de la frecuencia cardiaca (%) en ambos sexos.

Fc (latidos/minuto)	Mujeres	Varones
< 70	33.3	49.0
70 – 80	44.7	36.0
> 80	22.0	14.2

Se consideró como hipertensos a aquellos individuos que declaraban serlo y/o estuvieran en tratamiento con fármacos antihipertensivos para ello, o quienes presentaran cifras elevadas de presión arterial en el momento del estudio: PAS/PAD ≥ 140 / 90 mmHg. En nuestra cohorte, el 31.5 % de las mujeres y el 39.9 % de los varones son hipertensos (Tabla 3.3.4).

Tabla 3.3.4. Prevalencia de hipertensión arterial (%) en cada sexo.

	Mujeres	Hombres
Normal (< 140 / 90 mmHg)	68.5	60.1
HTA (≥140 / 90 mmHg)	31.5	39.9

Las variables bioquímicas analizadas fueron los niveles sanguíneos de colesterol total (CT) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Se establecieron dos puntos de corte para definir la hipercolesterolemia, según niveles de CT (tabla 3.3.5).

El 13.8 % de las mujeres y el 15.2 % de los varones tienen hipercolesterolemia (definida como CT ≥ 250 mg/dl), cifras que llegan a multiplicarse por cinco si utilizamos como criterio diagnóstico los niveles sanguíneos de CT ≥ 200 mg/dl (el 50.1 % de las mujeres y el 52.9 % de los varones). Si optamos como criterio de dislipemia niveles sanguíneos de LDLc ≥ 160 mg/dl, el 16.5 % de las mujeres y el 20.4 % de los varones la presentarían (tabla 3.3.5).

Tabla 3.3.5. Frecuencias de los niveles de colesterol (%) en cada sexo.

mg/dl	Mujeres	Varones
CT < 250	86.2	84.8
CT ≥ 250	13.8	15.2
CT < 200	49.9	47.1
CT ≥ 200	50.1	52.9
LDLc < 160	83.5	79.6
LDLc ≥ 160	16.5	20.4

3.4. PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO

La prevalencia de Síndrome Metabólico (SM) utilizando la definición propuesta en el 2009 por diferentes grupos y sociedades científicas, en la cual cobra especial interés las diferencias del perímetro abdominal según la población a estudio, es del 32.9 % en las mujeres y del 38.8 % en los varones (tabla 3.4.1)

Tabla 3.4.1. Prevalencia del síndrome metabólico.

	Mujeres	Varones
Sin SM	2521 (67.1 %)	1755 (61.2 %)
Con SM	1234 (32.9 %)	1113 (38.8 %)

Si comparamos estas cifras con la última definición propuesta por la OMS en 2010 para el SM, conocido como síndrome premórbido (SMP), y en el que se excluye a los pacientes con diabetes mellitus y aquellos que han padecido eventos cardiovasculares, se objetiva una disminución importante de la prevalencia del síndrome, el 23.3 % de las mujeres y el 27.4 % de los varones presentan SMP (tabla 3.4.2).

Tabla 3.4.2. Prevalencia del síndrome metabólico pre-mórbido.

	Mujeres	Varones
Sin SMP	2927 (76.7 %)	2115 (72.6 %)
Con SMP	889 (23.3 %)	798 (27.4 %)

Las similitudes y diferencias del SM y SMP con la RI en esta población ya fueron abordadas en otra tesis doctoral (Dra Noelia Fernández Ramos) de nuestro mismo grupo. No será incluido en el presente trabajo.

3.5. CARACTERÍSTICAS DE LOS FACTORES DE ESTILO DE VIDA

Los principales factores de estilo de vida incluidos en el análisis de esta cohorte son el consumo de tabaco y alcohol, la actividad física diaria y la adherencia a la dieta mediterránea.

Respecto al tabaquismo, el 21.4 % de las mujeres y el 31.2 % de los varones consideran ser fumadores (tabla 3.5.1). El 70 % de las mujeres se define abstemia, mientras que en los varones el 18.7 % declara tener un consumo excesivo de alcohol (> 30 gr / día) (tabla 3.5.2).

Tabla 3.5.1. Frecuencias del consumo de tabaco (%) en cada sexo.

Tabaquismo	Mujeres	Varones
NO	78.6	68.8
SI	21.4	31.2

Tabla 3.5.2. Frecuencias del consumo de alcohol (%) en cada sexo.

Consumo alcohol (gr /día)	Mujeres	Varones
0	70.0	29.1
< 1.5	1.3	0.5
≥ 1.5 – 4.99	14.0	11.5
5 – 14.99	11.0	23.0
15 – 29.9	2.8	17.2
≥ 30	0.9	18.7

El grado de sedentarismo de la muestra se analizó según dos definiciones, la propuesta por Bernstein y la del grupo CDC. En ambas definiciones, el porcentaje de participantes sedentarios es similar, aproximadamente el 67 % de las mujeres y el 42 % de los varones afirma ser sedentario (tabla 3.5.3).

Tabla 3.5.3. Frecuencias de la actividad física (%) en cada sexo.

	Mujeres	Varones
Bernstein		
< 10 % activ física	66.5	40.5
≥ 10 % activ física	33.5	59.5
CDC		
< 30 min acti física	67.6	42.3
≥ 30 min activ física	32.4	57.7

En cuanto al hábito dietético, no encontramos diferencias entre sexos en la adherencia a la dieta mediterránea (tabla 3.5.4).

Tabla 3.5.4. Frecuencias de la adherencia a la dieta mediterránea (%) en cada sexo.

Dieta mediterránea	Mujeres	Hombres
0 – 2.49	9.5	5.3
2.5 – 4.99	39.9	32.8
5 – 7.49	47.7	56.5
7.5 – 10	2.9	5.4

3.6. PREVALENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina (RI) fue estimada por varios modelos, entre ellos, los triglicéridos (TG) séricos, la razón TG / HDLc, el índice Díaz-González (IDG) y el índice HOMA2. En nuestra cohorte de estudio se ha establecido como punto de corte para determinar si un sujeto es o no resistente a la insulina, TG séricos mayor o igual a 130 mg/dl, la razón TG / HDLc mayor o igual a 3, una puntuación mayor a 3.5 según el IDG y, según el modelo HOMA2, la RI se determinó por el percentil 75 del HOMA2 (P_{75}-HOMA2)

En las tablas 3.6.1 y 3.6.2 se describen los estadísticos de resumen correspondientes a cada uno de estos indicadores de RI, según sexo.

Los TG séricos presentan una concentración media de 108.32 ± 79.92 mg/dl en las mujeres, siendo discretamente superior en varones, 140.78 ± 101.48 mg/dl. La razón TG / HDL alcanzó valores de 2.25 ± 2.48 y 3.46 ± 3.34 en mujeres y varones respectivamente. El IDG tiene en nuestra cohorte unos valores de 2.18 ± 2.32 en mujeres y 3.16 ± 2.14 en varones. Y, finalmente, el HOMA2 en las mujeres es de 0.49 ± 0.35 y en varones de 0.54 ± 0.40 (tablas 3.6.1 y 3.6.2).

Tabla 3.6.1. Indicadores de resistencia a la insulina en mujeres.

	TG (mg/dl)	TG / HDLc	IDG	HOMA2
Media	108.32	2.25	2.18	0.49
Mediana	91.00	1.65	1.50	0.40
Desv típ	79.92	2.48	2.32	0.35
Percentiles 25	65.00	1.11	0.00	0.30
50	91.00	1.65	1.50	0.40
75	129.0	2.63	4.00	0.57

Tabla 3.6.2. Indicadores de resistencia a la insulina en varones.

	TG (mg/dl)	TG / HDLc	IDG	HOMA2
Media	140.78	3.46	3.16	0.54
Mediana	115.00	2.53	3.00	0.44
Desv típ	101.48	3.34	2.14	0.40
Percentiles 25	81.00	1.61	1.50	0.32
50	115.00	2.53	3.00	0.44
75	169.00	4.18	4.50	0.65

La prevalencia de RI, según los cuatro estimadores de RI utilizados en este estudio, estratificada por sexo, se presenta en la tabla 3.6.3.

El 25.8 % de las mujeres ($IC_{95\ \%}$ = 24.6 - 27.4) y el 41.4 % de los varones ($IC_{95\ \%}$ = 39.2 - 42.8) presentan RI si utilizamos los TG séricos como estimador de RI. Si utilizamos para tal estimación la ratio TG / HDLc , el 20.0 % ($IC_{95\ \%}$ = 18.7 - 21.3) de las mujeres y el 40.8 % de los varones ($IC_{95\%}$= 39.2 - 42.8) tienen RI. Si, en cambio, optamos por el IDG, este porcentaje aumenta discretamente, hasta alcanzar el 32 % ($IC_{95\ \%}$ = 33.5 - 30.5) en las mujeres y el 46 % ($IC_{95\ \%}$ = 44.2 - 47.8) en los varones. Finalmente, si utilizamos el índice HOMA2 para determinar la prevalencia de RI, el 25 % de las mujeres y de los varones son resistentes a la insulina; no existen diferencias entre ellos porque el punto de corte para ambos sexos corresponde al percentil 75 del HOMA2.

Tabla 3.6.3. Prevalencia de resistencia a la insulina (%) medida con los TG séricos, ratio TG / HDL, índice Díaz – González e índice HOMA2, en ambos sexos.

A) TG séricos

	Mujeres	Varones
TG (mg/dl)		
< 130	74.2 % (2830)	58.6 % (1706)
≥ 130	25.8 % (986)	41.4 % (1207)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor Chi: 182.91	P < 0.001
Razón de ventaja		2.03, $IC_{95\%}$ (1.83 - 2.25)

B) Ratio TG / HDLc

	Mujeres	Varones
TG / HDLc **< 3** **≥ 3**	80.0 % (3012) 20.0 % (755)	59.2 % (1708) 40.8 % (1177)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor Chi: 341.49	P < 0.001
Razón de ventaja		2.75, IC $_{95\%}$ (2.47 - 3.07)

C) Índice Díaz – González

	Mujeres	Varones
IDG **≤ 3.5** **> 3.5**	68.1 % (2544) 31.9 % (1194)	54.1 % (1548) 45.9 % (1312)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor Chi: 133.51	P < 0.001
Razón de ventaja		1.81, IC $_{95\%}$ (1.63 – 2.00)

D) Índice HOMA2

	Mujeres	Varones
HOMA2 **< P $_{75}$** **≥ P $_{75}$**	75.0 % (2814) 25.0 % (938)	75.0 % (2159) 25.0 % (719)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor Chi: 0.00	P 0.505
Razón de ventaja		1.00, IC $_{95\%}$ (0.89-1.12)

A continuación se detallan los indicadores de RI según grupos de edad, estratificados por sexo (tablas 3.6.4 y 3.6.5)

En las mujeres, los cuatro indicadores estimadores de RI aumentan progresivamente con la edad. El grupo de mayor rango de edad (65-75 años) alcanza los valores máximos, con una media de 144.12 ± 72.30 mg/dl en los niveles séricos de TG, 3.05 ± 2.24 en la ratio TG / HDLc, en el IDG de 4.09 ± 2.12 puntos y en el HOMA2, 0.62 ± 0.42 (tabla 3.6.4).

Sin embargo, en los varones, los valores máximos se presentan entre los 45-64 años de edad, variando considerablemente según el indicador que se analice. Si optamos por los niveles de TG séricos, el grupo de edad entre los 45-54 años alcanzan valores máximos con una media de 160.11 ± 109.28 mg/dl. Este mismo grupo de edad son los que mayores valores presentan en la ratio TG / HDLc con una media de 3.92 ± 3.20. Según el IDG y el HOMA2, los sujetos entre 55-64 años tienen los valores máximos, con una media de 4.26 ± 1.95 puntos y 0.65 ± 0.51 respectivamente (tabla 3.6.5).

Tabla 3.6.4. Descripción de los indicadores de resistencia a la insulina (Medias ± DE) según grupos de edad en mujeres.

	18-24 años	25-34 años	35-44 años	45-54 años	55-64 años	65-75 años	P
TG							
Media	79.00	89.33	100.23	123.24	130.05	144.12	
Des típ	45.20	48.24	60.38	122.48	71.41	72.30	< 0.001
TG / HDL							
Media	1.48	1.76	2.07	2.71	2.71	3.05	
Des típ	1.05	1.41	1.75	4.03	2.16	2.24	< 0.001
IDG							
Media	0.44	0.99	1.57	3.04	3.72	4.09	
Des típ	1.30	1.88	1.96	2.19	2.16	2.12	<0.001
HOMA2							
Media	0.39	0.41	0.43	0.54	0.61	0.62	
Des típ	0.18	0.25	0.30	0.35	0.47	0.42	<0.001

Tabla 3.6.5. Descripción de los indicadores de resistencia a la insulina (Medias ± DE) según grupos de edad en varones.

	18-24 años	25-34 años	35-44 años	45-54 años	55-64 años	65-75 años	P
TG Media Des típ	90.87 54.19	118.37 78.58	146.99 104.79	160.11 109.28	155.08 113.85	139.37 94.68	< 0.001
TG / HDL Media Des típ	2.24 1.96	2.94 3.12	3.69 3.66	3.92 3.20	3.71 3.53	3.29 3.11	< 0.001
IDG Media Des típ	1.39 1.40	2.12 1.81	2.96 2.05	3.92 2.02	4.26 1.95	4.07 1.89	<0.001
HOMA2 Media Des típ	0.40 0.21	0.45 0.30	0.51 0.35	0.59 0.43	0.65 0.51	0.57 0.34	<0.001

La obesidad, definida como un exceso de masa adiposa, se clasifica, según la OMS, en diferentes estadios según el IMC.

Si analizamos la distribución de los cuatro estimadores de RI, según el IMC, podemos observar que, a medida que aumenta el IMC, tanto en mujeres como en varones, aumentan los TG séricos, la ratio TG / HDLc, la puntuación del IDG y el HOMA2 (tabla 3.6.6)

Tabla 3.6.6. Distribución de los indicadores de resistencia a la insulina (medias ± DE) según IMC en ambos sexos.

		TG (mg/dl)	TG / HDLc	IDG	HOMA2
Mujeres (IMC)	**18-24.99**	85.07 ± 49.28*	1.60 ± 1.40*	0.32 ± 1.18*	0.37 ± 0.23*
	25-29.99	111.00 ± 63.95	2.30 ± 1.99	2.12 ± 1.68	0.48 ± 0.27
	≥ 30	136.57 ± 112.93	3.06 ± 3.61	4.71 ± 1.60	0.66 ± 0.47
Varones (IMC)	**18-24-99**	108.06 ± 74.80*	2.47 ± 2.72*	1.28 ± 1.33*	0.37 ± 0.20*
	25-29.99	143.40 ± 104.90	3.54 ± 3.46	3.01 ± 1.60	0.53 ± 0.36
	≥ 30	172.44 ± 109.93	4.42 ± 3.48	5.44 ± 1.40	0.73 ± 0.50

* P < 0.001

Otro concepto muy relacionado con el riesgo cardiovascular es la llamada obesidad abdominal, definida, tal y como hemos comentado en las características antropométricas de la cohorte, a partir de la RAE y RAP, entre otros índices antropométricos. Si analizamos la distribución de estas dos variables de obesidad abdominal con los estimadores del grado de RI, igual que ocurre con el IMC, se obtienen mayores niveles de TG y ratio TG / HDLc, mayor puntuación en el IDG e índice HOMA2, si existe obesidad abdominal, tanto en mujeres como en varones (tablas 3.6.7 y 3.6.8).

Tabla 3.6.7. Distribución de los indicadores de resistencia a la insulina (medias ± DE) según RAE en ambos sexos.

		TG (mg/dl)	TG / HDLc	IDG	HOMA2
Mujeres (RAE)	**< 0.55**	87.27 ± 46.74*	1.65 ± 1.25*	0.67 ± 1.43*	0.38 ± 0.21*
	≥ 0.55	131.79 ± 100.42	2.91 ± 3.25	3.87 ± 1.93	0.61 ± 0.42
Varones (RAE)	**< 0.55**	113.66 ± 80.04*	2.65 ± 2.76*	1.71 ± 1.51*	0.40 ± 0.26*
	≥ 0.55	165.21 ± 112.11	4.19 ± 3.65	4.45 ± 1.75	0.66 ± 0.45

* p <0.001

Tabla 3.6.8. Distribución de los indicadores de resistencia a la insulina (medias ± DE) según RAP en ambos sexos.

		TG (mg/dl)	TG / HDLc	IDG	HOMA2
Mujeres (RAP)	**< 0.9**	98.55 ± 56.34*	1.97 ± 1.69*	1.69 ± 2.14*	0.45 ± 0.27*
	≥ 0.9	136.01 ± 120.70	3.04 ± 3.85	3.57 ± 2.24	0.60 ± 0.49
Varones (RAP)	**< 1**	134.16 ± 95.54*	3.28 ± 3.21*	2.83 ± 2.05*	0.50 ± 0.36*
	≥ 0.1	169.49 ± 120.33	4.26 ± 3.77	4.56 ± 1.92	0.68 ± 0.50

*p< 0.001

3.7. RELACIÓN ENTRE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y LA OBESIDAD, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DISLIPEMIA

No todos los sujetos resistentes a la insulina son obesos. Si analizamos detalladamente las tablas que a continuación describimos, la prevalencia de obesidad entre los resistentes a la insulina varía notablemente según la medición antropométrica utilizada para definir la obesidad, ya sea el IMC, RAE o RAP.

En la tabla 3.7.1 se describe la prevalencia de RI medida con los cuatro estimadores, en función del IMC.

Si optamos por los TG séricos, el 34.9 % de las mujeres que tienen RI presentan sobrepeso y el 44.9 % son obesas. En los varones, el 47.2 % de los resistentes a la insulina tienen sobrepeso, y el

37.6 % obesidad. Resultados similares se obtienen según la ratio TG / HDLc, el 36.8 % de las mujeres con RI tienen sobrepeso y el 49.2 % son obesas. En los varones, el 46.3 % tienen sobrepeso y el 38.3 % son obesos.

El 25.9 % de las mujeres y el 41.6 % de los varones con RI, según la puntuación del IDG, tienen sobrepeso. Sin embargo, el 70.9 % de las mujeres y el 52.3 % de los varones resistentes a la insulina son obesos. Si estimamos la RI por el índice HOMA2, el 31.1 % de las mujeres y el 42.2 % de los varones con RI tienen sobrepeso, mientras que el 56.6 % de las mujeres y el 49.9 % de los varones son obesos.

Tabla 3.7.1. Prevalencia de peso ideal, sobrepeso y obesidad (%), medidas con el IMC, en función de los indicadores de resistencia a la insulina (TG séricos, la ratio TG / HDLc, Índice Díaz – González e Índice HOMA2).

A) TG séricos

	TG séricos (Mujeres)		**TG séricos (Varones)**	
	<130 mg/dl	**≥ 130 mg/dl**	**<130 mg/dl**	**≥ 130 mg/dl**
IMC (Kg/m²)				
18 – 24.99	44.1 % (1225)	20.2 % (249)	37.2 % (624)	15.3 % (180)
25 – 29.99	32.4 % (899)	34.9 % (430)	42.9 % (719)	47.2 % (555)
≥ 30	23.5 % (653)	44.9 % (554)	19.9 % (333)	37.6 % (442)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 264.61	P < 0.001	Valor 200.49	P < 0.001

B) Ratio TG / HDLc

	TG /HDL c (Mujeres)		**TG / HDL c (Varones)**	
	< 3	**≥ 3**	**< 3**	**≥ 3**
IMC (Kg/m²)				
18 – 24.99	43.6 % (1287)	14.0 % (105)	37.1 % (623)	15.4 % (180)
25 – 29.99	32.0 % (946)	36.8 % (276)	43.5 % (731)	46.3 % (542)
≥ 30	24.4 % (722)	49.2 % (369)	19.4 % (325)	38.3 % (448)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 267.82	P < 0.001	Valor 207.72	P < 0.001

C) Índice Díaz – González

	IDG (Mujeres)		IDG (Varones)	
	≤ 3.5	**> 3.5**	**≤ 3.5**	**> 3.5**
IMC (Kg/m²)				
18 – 24.99	53.9 % (1344)	3.2 % (38)	47.1 % (717)	6.1 % (80)
25 – 29.99	36.6 % (912)	25.9 % (309)	47.5 % (722)	41.6 % (544)
≥ 30	9.5 % (237)	70.9 % (847)	5.4 % (82)	52.3 % (685)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 1618.48	P < 0.001	Valor 997.93	P < 0.001

D) Índice HOMA2

	HOMA2 (Mujeres)		HOMA2 (Varones)	
	< P_{75}	**≥ P_{75}**	**< P_{75}**	**≥ P_{75}**
IMC (Kg/m²)				
18 – 24.99	46.3 % (1276)	12.3 % (115)	35.1 % (746)	7.8 % (56)
25 – 29.99	33.6 % (925)	31.1 % (290)	45.4 % (966)	42.2 % (302)
≥ 30	20.2 % (556)	56.6 % (528)	19.5 % (415)	49.9 % (357)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 529.35	P < 0.001	Valor 324.21	P < 0.001

Si definimos la obesidad abdominal según la RAE, la prevalencia de RI varía de forma considerable respecto a los datos obtenidos según el IMC.

Si utilizamos los TG séricos para la estimación de la RI, el 71.3 % de las mujeres y el 69.1 % de los varones resistentes a la insulina son obesos. Si optamos por la ratio TG / HDLc, estas cifras aumentan discretamente en las mujeres y se mantienen similares en los varones. El 76.2 % de las mujeres y el 69.5 % de los varones con RI tienen obesidad abdominal (tabla 3.7.2).

Según el IDG, el 90.5 % de las mujeres con RI tienen obesidad abdominal, disminuyendo estas cifras discretamente en los varones (83.4 % de los varones resistentes a la insulina son obesos). Sin embargo, el 79.4 % de las mujeres y el 82.1 % de los varones con RI estimada por el HOMA2 son obesos (tabla 3.7.2).

Si optamos por definir la obesidad según la RAP, la prevalencia de obesidad abdomino - pélvica entre los resistentes a la insulina disminuye de forma muy notable. El 36.5 % de las mujeres y el 24.3 % de los varones con RI tienen obesidad A/P si utilizamos para tal estimación los TG séricos. Este porcentaje aumenta en las mujeres si utilizamos la ratio TG / HDLc y se mantiene similar en los varones; el 44.4 % de las mujeres y el 24.5 % de los varones con RI son obesos (tabla 3.7.3).

Según la puntuación del IDG, el 45.8 % de las mujeres y el 30 % de los varones resistentes a la insulina tienen obesidad A/P; cifras similares se obtienen con el índice HOMA2, el 41.3 % de las mujeres y el 30.3 % de los varones resistentes a la insulina son obesos (tabla 3.7.3).

Tabla 3.7.2. Prevalencia de obesidad (%) medida con la RAE en función de los indicadores de resistencia a la insulina (TG séricos, la ratio TG / HDLc, Índice Díaz – González e Índice HOMA2).

A) TG séricos

	TG séricos (Mujeres)		TG séricos (Varones)	
	<130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl
RAE				
< 0.55	61.1 % (1725)	28.7 % (270)	58.6 % (996)	30.9 % (365)
≥ 0.55	38.9 % (1099)	71.3 % (672)	41.4 % (705)	69.1 % (816)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 301.36	P < 0.001	Valor 213.79	P < 0.001
Razón de ventaja	3.91 IC $_{95\%}$ (3.33 – 4.56)		3.16 IC $_{95\%}$ (2.70 – 3.69)	

B) Ratio TG / HDLc

	TG /HDL c (Mujeres)		TG / HDL c (Varones)	
	< 3	≥ 3	< 3	≥ 3
RAE				
< 0.55	60.3 % (1810)	23.8 % (178)	58.8 % (1002)	30.5 % (358)
≥ 0.55	39.7 % (1194)	76.2 % (571)	41.2 % (701)	69.5 % (817)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 320.41	P < 0.001	Valor 224.51	P < 0.001
Razón de ventaja	4.86 IC $_{95\%}$ (4.05 – 5.84)		3.26 IC $_{95\%}$ (2.79 – 3.82)	

C) Índice Díaz – González

	IDG (Mujeres)		IDG (Varones)	
	≤ 3.5	> 3.5	≤ 3.5	> 3.5
RAE				
< 0.55	73.4 % (1863)	9.5 % (113)	73.0 % (1130)	16.6 % (218)
≥ 0.55	26.6 % (676)	90.5 % (1081)	27.0 % (417)	83.4 % (1093)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 1331.44	P < 0.001	Valor 906.35	P < 0.001
Razón de ventaja	26.36 IC $_{95\%}$ (21.31 – 32.62)		13.59 IC $_{95\%}$ (11.31 – 16.33)	

D) Índice HOMA2

	HOMA2 (Mujeres)		HOMA2 (Varones)	
	< P_{75}	≥ P_{75}	< P_{75}	≥ P_{75}
RAE				
< 0.55	63.9 % (1792)	20.6 % (192)	57.1 % (1228)	17.9 % (129)
≥ 0.55	36.1 % (1012)	79.4 % (742)	42.9 % (924)	82.1 % (590)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 528.70	P < 0.001	Valor 330.93	P < 0.001
Razón de ventaja	6.84 IC $_{95\%}$ (5.74 – 8.16)		6.08 IC $_{95\%}$ (4.93 – 7.49)	

Tabla 3.7.3. Prevalencia de obesidad (%) medida con la RAP en función de los indicadores de resistencia a la insulina (TG séricos, la ratio TG / HDLc, Índice Díaz – González e Índice HOMA2).

A) TG séricos

	TG séricos (Mujeres)		TG séricos (Varones)	
	< 130 mg/dl	**≥ 130 mg/dl**	**< 130 mg/dl**	**≥ 130 mg/dl**
RAP				
No obesos	79.1 % (2233)	63.5 % (790)	85.4 % (1455)	75.7 % (892)
Obesidad A/P	20.9 % (591)	36.5 % (454)	14.6 % (248)	24.3 % (287)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 109.63	P < 0.001	Valor 44.08	P < 0.001
Razón de ventaja	2.17 IC $_{95\%}$ (1.88 – 2.52)		1.89 IC $_{95\%}$ (1.56 – 2.28)	

B) Ratio TG / HDLc

	TG /HDL c (Mujeres)		TG / HDL c (Varones)	
	< 3	**≥ 3**	**< 3**	**≥ 3**
RAP				
No obesos	78.8 % (2368)	55.6 % (418)	85.6 % (1458)	75.5 % (886)
Obesidad A/P	21.2 % (637)	44.4 % (334)	14.4 % (246)	24.5 % (288)

Chi- Cuadrado Pearson	Valor 169.17	P < 0.001	Valor 46.87	P < 0.001
Razón de ventaja	2.97 IC $_{95\%}$ (2.51 – 3.52)		1.93 IC $_{95\%}$ (1.59 – 2.33)	

C) Índice Díaz – González

	IDG (Mujeres)		IDG (Varones)	
	≤ 3.5	> 3.5	≤ 3.5	> 3.5
RAP				
No obesos	83.6 % (2122)	54.2 % (647)	91.1 % (1409)	70.0 % (915)
Obesidad A/P	16.4 % (416)	45.8 % (546)	8.9 % (137)	30.0 % (393)

Chi- Cuadrado Pearson	Valor 365.97	P < 0.001	Valor 210.28	P < 0.001
Razón de ventaja	4.31 IC $_{95\%}$ (3.69 – 5.03)		4.42 IC $_{95\%}$ (3.58 – 5.46)	

D) Índice HOMA2

	HOMA2 (Mujeres)		HOMA2 (Varones)	
	< P_{75}	≥ P_{75}	< P_{75}	≥ P_{75}
RAP				
No obesos	79.4 % (2228)	58.7 % (549)	85.3 % (1838)	69.7 % (499)
Obesidad A/P	20.6 % (579)	41.3 % (386)	14.7 % (317)	30.3 % (217)

Chi- Cuadrado Pearson	Valor 156.37	P < 0.001	Valor 86.36	P < 0.001
Razón de ventaja	2.71 IC $_{95\%}$ (2.31 – 3.17)		2.52 IC $_{95\%}$ (2.07 – 3.08)	

En las tablas 3.7.4 y 3.7.5 se representan las matrices de correlaciones entre las variables continuas incluidas en el estudio, ajustadas por edad. Tanto en las mujeres como en los varones, existe una correlación débil, pero significativa de los TG séricos, la ratio TG / HDLc y el HOMA2 con la mayoría de las variables antropométricas relacionadas con la obesidad. En cambio, el IDG presenta correlaciones más fuertes.

Tabla 3.7.4. Estudio de correlaciones parciales entre indicadores de resistencia a insulina y obesidad en mujeres, ajustadas por edad.

n = 3714		TG	TG/HDLc	IDG	Peso	Altura	C pelviana	C abdom	RAE	RAP	IMC
HOMA2	**r** **p**	0.237 <0.001	0.272 <0.001	0.428 <0.001	0.302 <0.001	0.001 0.948	0.290 <0.001	0.338 <0.001	0.212 <0.001	0.135 <0.001	0.315 <0.001
TG	**r** **p**		0.793 < 0.001	0.355 < 0.001	0.250 < 0.001	-0.025 0.130	0.229 < 0.001	0.327 < 0.001	0.173 < 0.001	0.180 < 0.001	0.273 < 0.001
TG/HDLc	**r** **p**			0.375 < 0.001	0.224 < 0.001	-0.010 0.533	0.185 < 0.001	0.285 < 0.001	0.166 < 0.001	0.167 < 0.001	0.238 < 0.001
IDG	**r** **p**				0.633 < 0.001	-0.071 < 0.001	0.540 < 0.001	0.655 < 0.001	0.429 < 0.001	0.303 < 0.001	0.697 < 0.001
Peso	**r** **p**					0.313 < 0.001	0.843 < 0.001	0.856 < 0.001	0.476 < 0.001	0.229 < 0.001	0.916 < 0.001
Altura	**r** **p**						0.163 < 0.001	0.109 < 0.001	-0.108 < 0.001	-0.040 0.015	-0.084 < 0.001
C pelviana	**r** **p**							0.817 < 0.001	0.480 < 0.001	-0.056 0.001	0.818 < 0.001
C abdom	**r** **p**								0.575 < 0.001	0.470 < 0.001	0.854 < 0.001
RAE	**r** **p**									0.309 < 0.001	0.554 < 0.001
RAP	**r** **p**										0.255 < 0.001
IMC	**r** **p**										

R: coeficiente de correlación ; P: significación estadística del coeficiente de correlación

Tabla 3.7.5. Estudio de correlaciones parciales entre indicadores de resistencia a insulina y obesidad en varones, ajustadas por edad.

n = 2838		TG	TG/HDLc	IDG	Peso	Altura	C pelviana	C abdom	RAE	RAP	IMC
HOMA2	**r** **p**	0.213 <0.001	0.180 <0.001	0.410 <0.001	0.302 <0.001	0.047 0.012	0.280 <0.001	0.332 <0.001	0.290 <0.001	0.129 <0.001	0.316 <0.001
TG	**r** **p**		0.810 < 0.001	0.354 < 0.001	0.239 < 0.001	-0.023 0.217	0.207 < 0.001	0.295 < 0.001	0.265 < 0.001	0.153 < 0.001	0.277 < 0.001
TG/HDLc	**r** **p**			0.278 < 0.001	0.179 < 0.001	-0.020 0.278	0.147 < 0.001	0.218 < 0.001	0.186 < 0.001	0.103 < 0.001	0.209 < 0.001
IDG	**r** **p**				0.609 < 0.001	0.006 0.732	0.507 < 0.001	0.623 < 0.001	0.586 < 0.001	0.282 < 0.001	0.688 < 0.001
Peso	**r** **p**					0.463 < 0.001	0.813 < 0.001	0.870 < 0.001	0.634 < 0.001	0.254 < 0.001	0.877 < 0.001
Altura	**r** **p**						0.335 < 0.001	0.234 < 0.001	-0.127 < 0.001	-0.081 < 0.001	-0.007 0.698
C pelviana	**r** **p**							0.819 < 0.001	0.636 < 0.001	-0.035 0.062	0.741 < 0.001
C abdom	**r** **p**								0.830 < 0.001	0.409 < 0.001	0.857 < 0.001
RAE	**r** **p**									0.588 < 0.001	0.797 < 0.001
RAP	**r** **p**										0.326 < 0.001
IMC	**r** **p**										

R: coeficiente de correlación ; P: significación estadística del coeficiente de correlación

En la tabla 3.7.6 se describe la prevalencia de HTA entre los sujetos con RI.

Se consideró como hipertensos a aquellos individuos que declaraban serlo y/o estuvieran en tratamiento con fármacos antihipertensivos para ello, o quiénes presentaran cifras elevadas de presión arterial en el momento del estudio: PAS ≥ 140 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg.

No existen diferencias significativas entre ambos sexos y el indicador de RI que utilicemos, salvo si optamos por el IDG para tal estimación. Aproximadamente el 50 % de las mujeres y varones resistentes a la insulina (estimadada según los TG séricos, ratio TG / HDLc e índice HOMA) son hipertensos. Según el IDG, el 62.5 % de las mujeres y el 62.5 % de los varones resistentes a la insulina tienen HTA.

Tabla 3.7.6. Prevalencia de hipertensión arterial (%) en función de los indicadores de resistencia a la insulina (TG séricos, la ratio TG / HDLc, Índice Díaz – González e Índice HOMA2).

A) TG séricos

	TG séricos (Mujeres)		**TG séricos (Varones)**	
	< 130 mg/dl	**≥ 130 mg/dl**	**< 130 mg/dl**	**≥ 130 mg/dl**
HTA (mmHg)				
< 140/90	75.1 % (2112)	49.0 % (471)	69.0 % (1168)	47.4 % (563)
≥ 140/90	24.9 % (699)	51.0 % (490)	31.0 % (524)	52.6 % (624)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 226.39	P < 0.001	Valor 135.76	P < 0.001
Razón de ventaja	3.14 IC $_{95\%}$ (2.70 – 3.66)		2.47 IC $_{95\%}$ (2.12 – 2.88)	

B) Ratio TG / HDLc

	TG /HDL c (Mujeres)		**TG / HDL c (Varones)**	
	< 3	**≥ 3**	**< 3**	**≥ 3**
HTA (mmHg)				
< 140/90	74.0 % (2213)	47.8 % (360)	68.4 % (1159)	48.9 % (572)
≥ 140/90	26.0 % (778)	52.2 % (393)	31.6 % (536)	51.1 % (598)

Chi- Cuadrado Pearson	Valor 191.82	P < 0.001	Valor 109.94	P < 0.001
Razón de ventaja	3.11 IC $_{95\%}$ (2.63 – 3.66)		2.26 IC $_{95\%}$ (1.94 – 2.64)	

C) Índice Díaz – González

	IDG (Mujeres)		IDG (Varones)	
	≤ 3.5	> 3.5	≤ 3.5	> 3.5
HTA (mmHg)				
< 140/90	86.6 % (2201)	30.9 % (369)	80.0 % (1238)	37.5 % (492)
≥ 140/90	13.4 % (341)	69.1 % (824)	20.0 % (310)	62.5 % (819)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 1171.80	P < 0.001	Valor 535.20	P < 0.001
Razón de ventaja	14.41 IC $_{95\%}$ (12.19 – 17.04)		6.65 IC $_{95\%}$ (5.62 – 7.86)	

D) Índice HOMA2

	HOMA2 (Mujeres)		HOMA2 (Varones)	
	< P_{75}	≥ P_{75}	< P_{75}	≥ P_{75}
HTA (mmHg)				
< 140/90	76.4 % (2138)	45.7 % (426)	66.0 % (1414)	43.9 % (314)
≥ 140/90	23.6 % (659)	54.3 % (506)	34.0 % (727)	56.1 % (402)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 307.33	P < 0.001	Valor 110.53	P < 0.001
Razón de ventaja	3.85 IC $_{95\%}$ (3.30 – 4.50)		2.49 IC $_{95\%}$ (2.10 – 2.96)	

Otro factor de riesgo cardiovascular que incluimos en el análisis estadístico de nuestra cohorte es la dislipemia y su relación con la RI.

Se consideró que padecían dislipemia aquellos individuos que habían sido diagnosticados previamente por su médico de familia, si estaban en tratamiento hipolipemiante con dieta y/o fármacos o que presentaran cifras séricas en ayunas mayor o igual a 250 mg/dl de CT. Dentro del concepto de hiperlipidemia también se contempló a aquellos sujetos que presentaban cifras de LDLc mayor o igual a 160 mg/dl.

En las tablas 3.7.7 y 3.7.8 se describen las prevalencias de dislipemia (según los dos puntos de corte descritos previamente; CT ≥ 250 mg/dl y LDLc ≥ 160 mg/dl, respectivamente) entre los sujetos resistentes a la insulina, en función de los cuatro estimadores analizados. Independientemente del estimador de RI que escojamos, la prevalencia de dislipemia no varía de forma considerable entre los resistentes a la insulina, siendo más prevalente en las mujeres (tablas 3.7.7 y 3.7.8). Aproximadamente entre el 25 y el 30 % de los sujetos resistentes a la insulina tienen dislipemia, salvo si optamos por el IDG o el índice HOMA como estimador de la RI y los niveles sanguíneos de CT ≥ 250 mg/dl como punto de corte, que no supera el 20 %, tanto en mujeres como en varones.

Tabla 3.7.7. Prevalencia de dislipemia (CT ≥ 250 mg/dl) (%) en función de los indicadores de resistencia a la insulina (TG séricos, la ratio TG / HDLc, Índice Díaz – González e Índice HOMA2).

A) TG séricos

	TG séricos (Mujeres)		TG séricos (Varones)	
	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl
CT (mg/dl)				
< 250	92.8 % (2625)	67.4 % (665)	93.6 % (1596)	72.5 % (875)
≥ 250	7.2 % (205)	32.6 % (321)	6.4 % (110)	27.5 % (332)

Chi- Cuadrado Pearson	Valor 394.22	P < 0.001	Valor 243.55	P < 0.001
Razón de ventaja	6.18 IC $_{95\%}$ (5.09 – 7.51)		5.51 IC $_{95\%}$ (4.37 – 6.94)	

B) Ratio TG / HDLc

	TG /HDL c (Mujeres)		TG / HDL c (Varones)	
	< 3	≥ 3	< 3	≥ 3
CT (mg/dl)				
< 250	90.9 % (2737)	73.2 % (553)	91.8 % (1568)	76.6 % (902)
≥ 250	9.1 % (275)	26.8 % (202)	8.2 % (140)	23.4 % (275)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 169.56	P < 0.001	Valor 130.17	P < 0.001
Razón de ventaja	3.64 IC $_{95\%}$ (2.97 – 4.46)		3.42 IC $_{95\%}$ (2.74 – 4.25)	

C) Índice Díaz – González

	IDG (Mujeres)		IDG (Varones)	
	≤ 3.5	> 3.5	≤ 3.5	> 3.5
CT (mg/dl)				
< 250	91.0 % (2314)	79.7 % (952)	89.2 % (1381)	81.2 % (1065)
≥ 250	9.0 % (230)	20.3 % (242)	10.8 % (167)	18.8 % (247)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 92.84	P < 0.001	Valor 37.06	P < 0.001
Razón de ventaja	2.56 IC $_{95\%}$ (2.10 – 3.11)		1.92 IC $_{95\%}$ (1.55 – 2.37)	

D) Índice HOMA2

	HOMA2 (Mujeres)		HOMA2 (Varones)	
	< P_{75}	≥ P_{75}	< P_{75}	≥ P_{75}
CT (mg/dl)				
< 250	89.1 % (2508)	82.0 % (769)	86.9 % (1877)	81.8 % (588)
≥ 250	10.9 % (306)	18.0 % (169)	13.1 % (282)	18.2 % (131)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 32.46	P < 0.001	Valor 11.68	P = 0.001
Razón de ventaja	1.80 IC $_{95\%}$ (1.47 – 2.21)		1.48 IC $_{95\%}$ (1.18 – 1.86)	

Tabla 3.7.8. Prevalencia de dislipemia (LDLc ≥ 160 mg/dl) (%) en función de los indicadores de resistencia a la insulina (TG séricos, la ratio TG / HDLc, Índice Díaz – González e Índice HOMA2).

A) TG séricos

	TG séricos (Mujeres)		TG séricos (Varones)	
	< 130 mg/dl	**≥ 130 mg/dl**	**< 130 mg/dl**	**≥ 130 mg/dl**
LDLc (mg/dl)				
< 160	88.2 % (2496)	68.8 % (628)	85.8 % (1463)	70.2 % (786)
≥ 160	11.8 % (334)	31.2 % (285)	14.2 % (243)	29.8 % (334)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 188.49	P < 0.001	Valor 100.97	P < 0.001
Razón de ventaja	3.39 IC $_{95\%}$ (2.83 – 4.06)		2.56 IC $_{95\%}$ (2.12 – 3.08)	

B) Ratio TG / HDLc

	TG /HDL c (Mujeres)		TG / HDL c (Varones)	
	< 3	**≥ 3**	**< 3**	**≥ 3**
LDLc (mg/dl)				
< 160	86.9 % (2617)	69.4 % (507)	84.4 % (1442)	72.2 % (807)
≥ 160	13.1 % (395)	30.6 % (224)	15.6 % (266)	27.8 % (311)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 130.95	P < 0.001	Valor 62.34	P < 0.001
Razón de ventaja	2.93 IC $_{95\%}$ (2.42 – 3.54)		2.09 IC $_{95\%}$ (1.74 – 2.51)	

C) Índice Díaz – González

	IDG (Mujeres)		IDG (Varones)	
	≤ 3.5	> 3.5	≤ 3.5	> 3.5
LDLc (mg/dl)				
< 160	88.1 % (2239)	73.5 % (862)	84.1 % (1288)	74.0 % (940)
≥ 160	11.9 % (302)	26.5 % (311)	15.9 % (243)	26.0 % (330)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 124.61	P < 0.001	Valor 43.62	P < 0.001
Razón de ventaja	2.68 IC $_{95\%}$ (2.24 – 3.19)		1.86 IC $_{95\%}$ (1.55 – 2.24)	

D) Índice HOMA2

	HOMA2 (Mujeres)		HOMA2 (Varones)	
	< P_{75}	≥ P_{75}	< P_{75}	≥ P_{75}
LDLc (mg/dl)				
< 160	85.7 % (2404)	76.8 % (708)	80.6 % (1715)	76.6 % (528)
≥ 160	14.3 % (402)	23.2 % (214)	19.4 % (414)	23.4 % (161)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 39.71	P < 0.001	Valor 4.93	P = 0.026
Razón de ventaja	1.81 IC $_{95\%}$ (1.50 – 2.18)		1.26 IC $_{95\%}$ (1.03 – 1.55)	

3.8. RELACIÓN ENTRE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y LOS FACTORES DE ESTILO DE VIDA

Los principales factores de estilo de vida incluidos en el análisis son el consumo de tabaco y alcohol, la actividad física diaria y la adherencia a la dieta mediterránea. En las tablas que se detallan a continuación se describe la relación de cada uno de estos factores con la RI, en función de los cuatro estimadores.

El consumo de tabaco varía de forma considerable entre mujeres y varones. Independientemente del estimador de RI que analicemos, entre el 70-80 % de las mujeres resistentes a la insulina son no fumadoras, mientras que tan sólo el 30 - 35 % de los varones resistentes a la insulina afirma no fumar (tabla 3.8.1).

Tabla 3.8.1. Prevalencia de tabaquismo (%) en función de los indicadores de resistencia a la insulina (TG séricos, la ratio TG / HDLc, Índice Díaz – González e Índice HOMA2).

A) TG séricos

	TG séricos (Mujeres)		TG séricos (Varones)	
	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl
Consumo tabaco				
Nunca ha fumado	66.9 % (1893)	70.0 % (690)	45.7 % (780)	33.0 % (398)
Fumador	21.9 % (620)	19.9 % (196)	29.0 % (495)	34.2 % (413)
Ex – fumador	11.2 % (317)	10.1 % (100)	25.3 % (431)	32.8 % (396)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 3.19	P = 0.203	Valor 48.71	P < 0.001

B) Ratio TG / HDLc

	TG /HDL c (Mujeres)		TG / HDL c (Varones)	
	< 3	≥ 3	< 3	≥ 3
Consumo tabaco				
Nunca ha fumado	67.6 % (2037)	66.6 % (503)	46.4 % (792)	31.9 % (376)
Fumador	21.2 % (638)	22.9 % (173)	28.0 % (478)	36.0 % (424)
Ex – fumador	11.2 % (337)	10.5 % (79)	25.6 % (438)	32.0 % (377)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 1.22	P = 0.544	Valor 60.27	P < 0.001

C) Índice Díaz – González

	IDG (Mujeres)		IDG (Varones)	
	≤ 3.5	> 3.5	≤ 3.5	> 3.5
Consumo tabaco				
Nunca ha fumado	61.8 % (1572)	79.4 % (948)	44.1 % (683)	36.1 % (473)
Fumador	26.6 % (677)	10.6 % (127)	35.5 % (549)	26.3 % (345)
Ex – fumador	11.6 % (295)	10.0 % (119)	20.4 % (316)	37.7 % (494)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 135.72	P < 0.001	Valor 105.06	P < 0.001

D) Índice HOMA2

	HOMA2 (Mujeres)		HOMA2 (Varones)	
	< P_{75}	≥ P_{75}	< P_{75}	≥ P_{75}
Consumo tabaco				
Nunca ha fumado	65.1 % (1833)	74.0 % (694)	42.6 % (919)	34.6 % (249)
Fumador	23.7 % (667)	15.2 % (143)	32.7 % (705)	27.1 % (195)
Ex – fumador	11.2 % (314)	10.8 % (101)	24.8 % (535)	38.2 % (275)
Chi- Cuadrado Pearson	Valor 31.59	P < 0.001	Valor 48.41	P < 0.001

El consumo de alcohol es más frecuente en varones que en mujeres, sin existir diferencias entre los sujetos que son o no resistentes a la insulina; se mantienen porcentajes similares con cada uno de los cuatro estimadores de RI.

El 75-78 % de las mujeres resistentes a la insulina se define abstemia, mientras que el 22 % de los varones resistentes a la insulina afirma tener un consumo excesivo de alcohol (> 30 gr/día). Aproximadamente el 50 % de los varones resistentes a la insulina confirma un consumo diario de entre 1.5 y 30 gr de alcohol (tabla 3.8.2).

Tabla 3.8.2. Prevalencia del consumo de alcohol (%) en función de los indicadores de resistencia a la insulina (TG séricos, la ratio TG / HDLc, Índice Díaz – González e Índice HOMA2).

A) TG séricos

	TG séricos (Mujeres)		TG séricos (Varones)	
	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl
Consumo alcohol				
< 1.5 gr/día	69.7 % (1968)	75.7 % (743)	33.0 % (560)	24.9 % (297)
1.5 – 30 gr/día	29.5 % (832)	23.1 % (227)	50.5 % (858)	53.4 % (638)
≥ 30 gr/día	0.8 % (22)	1.1 % (11)	16.5 % (280)	21.8 % (260)
Chi-Cuadrado Pearson	Valor 15.18	P < 0.001	Valor 27.17	P < 0.001

B) Ratio TG / HDLc

	TG /HDL c (Mujeres)		TG / HDL c (Varones)	
	< 3	≥ 3	< 3	≥ 3
Consumo alcohol				
< 1.5 gr/día	69.3 % (2081)	78.8 % (591)	30.6 % (521)	28.5 % (332)
1.5 – 30 gr/día	29.9 % (898)	20.3 % (152)	51.2 % (871)	52.2 % (608)
≥ 30 gr/día	0.8 % (25)	0.9 % (7)	18.2 % (309)	19.2 % (224)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 27.61	P < 0.001	Valor 1.60	P = 0.449

C) Índice Díaz – González

	IDG (Mujeres)		IDG (Varones)	
	≤ 3.5	> 3.5	≤ 3.5	> 3.5
Consumo alcohol				
< 1.5 gr/día	68.1 % (1728)	77.9 % (924)	32.5 % (500)	26.5 % (345)
1.5 – 30 gr/día	31.2 % (793)	20.9 % (248)	51.9 % (798)	51.4 % (669)
≥ 30 gr/día	0.7 % (18)	1.2 % (14)	15.7 % (241)	22.1 % (288)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 43.93	P < 0.001	Valor 24.35	P < 0.001

D) Índice HOMA2

	HOMA2 (Mujeres)		HOMA2 (Varones)	
	< P_{75}	≥ P_{75}	< P_{75}	≥ P_{75}
Consumo alcohol				
< 1.5 gr/día	69.0 % (1938)	77.6 % (722)	30.4 % (651)	28.0 % (200)
1.5 – 30 gr/día	30.1 % (845)	21.7 % (202)	51.9 % (1112)	51.1 % (365)
≥ 30 gr/día	0.9 % (25)	0.8 % (7)	17.8 % (381)	20.9 % (149)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 24.91	P < 0.001	Valor 3.83	P = 0.148

El sedentarismo es un factor de riesgo cardiovascular muy prevalente entre los sujetos resistentes a la insulina. Es más frecuente en las mujeres; el 75 - 78 % de las mujeres y el 60 % de los varones resistentes a la insulina afirma tener una vida sedentaria (menos de 30 minutos de actividad física diaria). Los porcentajes son similares independientemente del estimador de RI que elijamos (tabla 3.8.3).

Tabla 3.8.3. Prevalencia de sedentarismo (%) en función de los indicadores de resistencia a la insulina (TG séricos, la ratio TG / HDLc, Índice Díaz – González e Índice HOMA2).

A) TG séricos

	TG séricos (Mujeres)		**TG séricos (Varones)**	
	< 130 mg/dl	**≥ 130 mg/dl**	**< 130 mg/dl**	**≥ 130 mg/dl**
Sedentarismo				
< 30 min act física	69.7 % (1972)	75.9 % (748)	52.1 % (888)	59.4 % (717)
≥ 30 min act física	30.3 % (858)	24.1 % (238)	47.9 % (818)	40.6 % (490)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 13.64	P < 0.001	Valor 15.44	P < 0.001
Razón de ventaja	0.73 IC $_{95\%}$ (0.62 – 0.86)		0.74 IC $_{95\%}$ (0.64 – 0.86)	

B) Ratio TG / HDLc

	TG /HDL c (Mujeres)		**TG / HDL c (Varones)**	
	< 3	**≥ 3**	**< 3**	**≥ 3**
Sedentarismo				
< 30 min act física	69.9 % (2104)	78.1 % (590)	51.9 % (887)	60.1 % (707)
≥ 30 min act física	30.1 % (908)	21.9 % (165)	48.1 % (821)	39.9 % (470)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 20.38	P < 0.001	Valor 18.66	P < 0.001
Razón de ventaja	0.65 IC $_{95\%}$ (0.54 – 0.78)		0.72 IC $_{95\%}$ (0.62 – 0.84)	

C) Índice Díaz – González

	IDG (Mujeres)		**IDG (Varones)**	
	≤ 3.5	**> 3.5**	**≤ 3.5**	**> 3.5**
Sedentarismo				
< 30 min act física	69.4 % (1765)	76.0 % (908)	50.7 % (785)	60.4 % (792)
≥ 30 min act física	30.6 % (779)	24.0 % (286)	49.3 % (763)	39.6 % (520)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 17.73	P < 0.001	Valor 26.76	P < 0.001
Razón de ventaja	0.71 IC $_{95\%}$ (0.61 – 0.84)		0.68 IC $_{95\%}$ (0.58 – 0.78)	

D) Índice HOMA2

	HOMA2 (Mujeres)		HOMA2 (Varones)	
	< P_{75}	≥ P_{75}	< P_{75}	≥ P_{75}
Sedentarismo				
< 30 min act física	70.3 % (1977)	75.2 % (705)	53.8 % (1161)	59.8 % (430)
≥ 30 min act física	29.7 % (837)	24.8 % (233)	46.2 % (998)	40.2 % (289)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 8.30	P = 0.004	Valor 7.93	P = 0.005
Razón de ventaja	0.78 IC $_{95\%}$ (0.66 – 0.92)		0.78 IC $_{95\%}$ (0.66 – 0.93)	

El patrón dietético de la población general frente a los individuos con RI (independientemente del método con el que la hayamos medido) no muestra diferencias, aunque sí existen diferencias entre ambos sexos respecto a la adherencia a la dieta mediterránea. Tan solo el 25 % de las mujeres resistentes a la insulina siguen una dieta mediterránea óptima con una alta adherencia, mientras que estos porcentajes aumentan en los varones, entre el 37-43 % de los varones resistentes a la insulina tienen una buena adherencia a la dieta (tabla 3.8.4).

Tabla 3.8.4. Prevalencia de la adherencia a la dieta mediterránea (%) en función de los indicadores de resistencia a la insulina (TG séricos, la ratio TG / HDLc, Índice Díaz – González e Índice HOMA2).

A) TG séricos

	TG séricos (Mujeres)		TG séricos (Varones)	
	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl
Diet mediterránea				
< 4	25.6 % (725)	26.8 % (264)	17.0 % (290)	17.6 % (212)
4 – 5.9	47.4 % (1341)	47.7 % (470)	46.2 % (789)	42.5 % (513)
6 – 10	27.0 % (764)	25.6 % (252)	36.8 % (627)	39.9 % (482)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 0.96	P = 0.619	Valor 4.23	P = 0.121

B) Ratio TG / HDLc

	TG /HDL c (Mujeres)		TG / HDL c (Varones)	
	< 3	**≥ 3**	**< 3**	**≥ 3**
Diet mediterránea				
< 4	26.2 % (789)	25.0 % (189)	16.1 % (275)	18.9 % (223)
4 – 5.9	46.9 % (1414)	49.5 % (374)	45.8 % (783)	43.2 % (509)
6 – 10	26.9 % (809)	25.4 % (192)	38.1 % (650)	37.8 % (445)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 1.63	P = 0.442	Valor 4.33	P = 0.115

C) Índice Díaz – González

	IDG (Mujeres)		IDG (Varones)	
	≤ 3.5	**> 3.5**	**≤ 3.5**	**> 3.5**
Diet mediterránea				
< 4	26.3 % (670)	24.8 % (296)	17.0 % (263)	17.7 % (232)
4 – 5.9	46.2 % (1175)	50.3 % (601)	46.0 % (712)	42.8 % (562)
6 – 10	27.5 % (699)	24.9 % (297)	37.0 % (573)	39.5 % (518)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 5.76	P = 0.056	Valor 2.92	P = 0.232

D) Índice HOMA2

	HOMA2 (Mujeres)		HOMA2 (Varones)	
	< P_{75}	**≥ P_{75}**	**< P_{75}**	**≥ P_{75}**
Diet mediterránea				
< 4	26.0 % (731)	26.1 % (245)	16.6 % (359)	18.9 % (136)
4 – 5.9	47.2 % (1329)	48.0 % (450)	45.3 % (977)	43.5 % (313)
6 – 10	26.8 % (754)	25.9 % (243)	38.1 % (823)	37.6 % (270)

Chi-Cuadrado Pearson	Valor 0.30	P = 0.862	Valor 2.042	P = 0.360

3.9. ANÁLISIS MULTIVARIADO

3.9.A. Ajustes por edad y sexo.

Describiremos, a continuación, la relación de las medidas antropométricas de obesidad (IMC, RAE y RAP) con la RI, medida con los cuatro estimadores utilizados en este estudio (TG séricos, TG / HDLc, IDG e índice HOMA2) ajustados por edad y sexo.

3.9.A. Modelo logístico 1.

Variable dependiente: TG séricos ≥ 130 mg/dl

Sujetos incluidos en el análisis n = 6572

Prueba de Hosmer y Lemeshow p = 0.066. Porcentaje global correcto = 69.1 %

Tabla 3.9.A.1. Modelo logístico que toma como variable dependiente TG ≥ 130.

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	2.117	1.895	2.366
Edad	< 0.001	1.024	1.019	1.029
Peso ideal	< 0.001			
Sobrepeso	< 0.001	2.216	1.914	2.567
Obesidad	< 0.001	3.737	3.202	4.361
Constante	< 0.001	0.114		

El ajuste por edad y sexo muestra que el IMC ≥ 30 multiplica por 3.7 (OR 3.737) el riesgo de RI cuando ésta se mide con los TG séricos ≥ 130 mg/dl.

3.9.A. Modelo logístico 2

Variable dependiente: TG séricos ≥ 130 mg/dl

Sujetos incluidos en el análisis n = 6648

Prueba de Hosmer y Lemeshow p < 0.001. Porcentaje global correcto = 69.5 %

Tabla 3.9.A.2. Modelo logístico que toma como variable dependiente TG ≥ 130.

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	2.097	1.879	2.341
Edad	< 0.001	1.019	1.014	1.024
RAE	< 0.001	2.841	2.512	3.214
Constante	< 0.001	0.137		

El ajuste por edad y sexo muestra que la RAE multiplica por 2.8 (OR 2.841) el riesgo de RI cuando ésta se mide con los TG séricos ≥ 130 mg/dl.

3.9.A. Modelo logístico 3.

Variable dependiente: TG séricos ≥ 130 mg/dl

Sujetos incluidos en el análisis n = 6653

Prueba de Hosmer y Lemeshow p < 0.001. Porcentaje global correcto = 67.9 %

Tabla 3.9.A.3. Modelo logístico que toma como variable dependiente TG ≥ 130.

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	2.247	2.015	2.506
Edad	< 0.001	1.031	1.027	1.036
RAP	< 0.001	1.740	1.530	1.980
Constante	< 0.001	0.095		

El ajuste por edad y sexo muestra que la RAP multiplica por 1.7 (OR 1.740) el riesgo de RI cuando ésta se mide con los TG séricos ≥ 130 mg/dl.

3.9.A. Modelo logístico 4.

Variable dependiente: TG / HDLc ≥ 3

Sujetos incluidos en el análisis n = 6554

Prueba de Hosmer y Lemeshow p = 0.043. Porcentaje global correcto = 72.1 %

Tabla 3.9.A.4.Modelo logístico que toma como variable dependiente TG/HDLc ≥ 3

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	2.861	2.547	3.213
Edad	< 0.001	1.019	1.015	1.024
Peso ideal	< 0.001			
Sobrepeso	< 0.001	2.566	2.193	3.002
Obesidad	< 0.001	4.438	3.762	5.235
Constante	< 0.001	0.100		

El ajuste por edad y sexo muestra que el IMC ≥ 30 multiplica por 4.4 (OR 4.438) el riesgo de RI cuando ésta se mide con la ratio TG / HDLc ≥ 3.

3.9.A. Modelo logístico 5.

Variable dependiente: TG / HDLc ≥ 3

Sujetos incluidos en el análisis n = 6631

Prueba de Hosmer y Lemeshow p < 0.001. Porcentaje global correcto = 72.9 %

Tabla 3.9.A.5.Modelo logístico que toma como variable dependiente TG/HDLc ≥ 3

	p	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	2.848	2.539	3.195
Edad	< 0.001	1.014	1.009	1.019
RAE	< 0.001	3.334	2.926	3.799
Constante	< 0.001	0.068		

El ajuste por edad y sexo muestra que la RAE multiplica por 3.3 (OR 3.334) el riesgo de RI cuando ésta se mide con la ratio TG / HDLc ≥ 3.

3.9.A. Modelo logístico 6.

Variable dependiente: TG / HDLc ≥ 3

Sujetos incluidos en el análisis n = 6635

Prueba de Hosmer y Lemeshow p < 0.001. Porcentaje global correcto = 71.1 %

Tabla 3.9.A.6.Modelo logístico que toma como variable dependiente TG/HDLc ≥ 3

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	3.066	2.736	3.436
Edad	< 0.001	1.027	1.023	1.032
RAP	< 0.001	1.935	1.692	2.212
Constante	< 0.001	0.061		

El ajuste por edad y sexo muestra que la RAP multiplica por 2 (OR 1.935) el riesgo de RI cuando ésta se mide con la ratio TG / HDLc ≥ 3.

3.9.A. Modelo logístico 7.

Variable dependiente: IDG > 3.5 puntos

Sujetos incluidos en el análisis n = 6517

Prueba de Hosmer y Lemeshow p < 0.001. Porcentaje global correcto = 82.4 %

Tabla 3.9.A.7. Modelo logístico que toma como variable dependiente IDG > 3.5.

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	2.936	2.538	3.396
Edad	< 0.001	1.074	1.068	1.081
Peso ideal	< 0.001			
Sobrepeso	< 0.001	6.066	4.899	7.511
Obesidad	< 0.001	75.293	59.328	95.553
Constante	< 0.001	0.014		

El ajuste por edad y sexo muestra que el IMC ≥ 30 multiplica por 75 (OR 75.293) el riesgo de RI cuando ésta se mide con el IDG > 3.5 puntos.

3.9.A. Modelo logístico 8.

Variable dependiente: IDG > 3.5 puntos

Sujetos incluidos en el análisis n = 6591

Prueba de Hosmer y Lemeshow p < 0.001. Porcentaje global correcto = 79.3 %

Tabla 3.9.A.8. Modelo logístico que toma como variable dependiente IDG > 3.5.

	p	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	2.145	1.884	2.442
Edad	< 0.001	1.050	1.045	1.056
RAE	< 0.001	12.320	10.681	14.211
Constante	< 0.001	0.011		

El ajuste por edad y sexo muestra que la RAE multiplica por 12.3 (OR 12.320) el riesgo de RI cuando ésta se mide con el IDG > 3.5 puntos.

3.9.A. Modelo logístico 9.

Variable dependiente: IDG > 3.5 puntos

Sujetos incluidos en el análisis n = 6585

Prueba de Hosmer y Lemeshow p < 0.001. Porcentaje global correcto = 72.8 %

Tabla 3.9.A.9. Modelo logístico que toma como variable dependiente IDG > 3.5.

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	2.301	2.048	2.586
Edad	< 0.001	1.075	1.070	1.081
RAP	< 0.001	2.779	2.424	3.186
Constante	< 0.001	0.013		

El ajuste por edad y sexo muestra que la RAP multiplica por 2.7 (OR 2.779) el riesgo de RI cuando ésta se mide con el IDG > 3.5 puntos.

3.9.A. Modelo logístico 10.

Variable dependiente: HOMA 2 (≥ P_{75})

Sujetos incluidos en el análisis n = 6532

Prueba de Hosmer y Lemeshow p = 0.148. Porcentaje global correcto = 75.8 %

Tabla 3.9.A.10.Modelo logístico que toma como variable dependiente HOMA2 ≥P_{75}.

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	0.534	0.962	0.851	1.087
Edad	< 0.001	1.030	1.024	1.035
Peso ideal	< 0.001			
Sobrepeso	< 0.001	2.993	2.483	3.608
Obesidad	< 0.001	8.156	6.766	9.832
Constante	< 0.001	0.081		

El ajuste por edad y sexo muestra que el IMC ≥ 30 multiplica por 8 (OR 8.156) el riesgo de RI cuando ésta se mide con el HOMA2 (≥ P_{75})

3.9.A. Modelo logístico 11.

Variable dependiente: HOMA2 (≥ P_{75})

Sujetos incluidos en el análisis n = 6609

Prueba de Hosmer y Lemeshow p = 0.121. Porcentaje global correcto = 74.8 %

Tabla 3.9.A.11.Modelo logístico que toma como variable dependiente HOMA2 ≥P_{75}

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	0.135	0.912	0.808	1.029
Edad	< 0.001	1.021	1.016	1.027
RAE	< 0.001	5.182	4.480	5.995
Constante	< 0.001	0.050		

El ajuste por edad y sexo muestra que la RAE multiplica por 5 (OR 5.182) el riesgo de RI cuando ésta se mide con el HOMA2 (≥ P_{75}).

3.9.A. Modelo logístico 12.

Variable dependiente: HOMA 2 (≥ P_{75})

Sujetos incluidos en el análisis n = 6613

Prueba de Hosmer y Lemeshow p = 0.022. Porcentaje global correcto = 74.3 %

Tabla 3.9.A.12.Modelo logístico que toma como variable dependiente HOMA2 ≥P_{75}

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	0.446	1.047	0.931	1.177
Edad	< 0.001	1.041	1.036	1.046
RAP	< 0.001	1.897	1.663	2.164
Constante	< 0.001	0.046		

El ajuste por edad y sexo muestra que la RAP multiplica por 1.8 (OR 1.897) el riesgo de RI cuando ésta se mide con el HOMA2 (≥ P_{75}).

3.9.B. Ajustes por edad, sexo y las restantes variables estudiadas.

Presentamos, a continuación, el análisis multivariado ajustado por edad, sexo y demás restantes variables incluidas en el estudio. Cabe señalar que se repiten los modelos con una secuencia metodológica, con cada uno de los 4 estimadores de RI como variable dependiente. En ellos se incluyen las mismas variables independientes, con la única variación entre ellos del marcador antropométrico de obesidad utilizado (ya sea IMC o RAE). Se detallan todos los modelos, a pesar de que algunos de ellos

carecen de bondad de ajuste (prueba de Hosmer – Lemeshow ≥ 0.05). Al mismo tiempo, se repiten los modelos incluyendo y excluyendo a los pacientes con DM para que la variable DM no interfiera en los resultados.

Centrándonos en los dos indicadores antropométricos de obesidad que se asocian con mayor fuerza a la RI (IMC ≥ 30 y RAE ≥ 0.55) y ajustando por las restantes variables consideradas en el estudio, tendríamos los siguientes modelos logísticos.

3.9.B. Modelo logístico 1.

Incluyendo en el análisis a los participantes con DM (n = 6464)

Variable dependiente: TG séricos (≥ 130 mg/dl). *Variables independientes*: sexo, edad, IMC (peso ideal, sobrepeso y obesidad), consumo de alcohol (< 1.5 gr/día, 1.5-30 gr/día, > 30 gr/día), consumo de tabaco, adherencia a la dieta mediterránea (terciles), sedentarismo (<30 min/día de actividad física), frecuencia cardiaca (< 70 lat/min, 70-80 lat/min, > 80 lat/min), HTA (≥ 140/90 mmHg), DM.

Prueba de Hosmer y Lemeshow p =0.141. Porcentaje global correcto 71.0 %

Tabla 3.9.B.1. Modelo logístico que incluye como variable dependiente TG ≥ 130.

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	2.046	1.820	2.299
Edad	< 0.001	1.017	1.011	1.022
Peso ideal	< 0.001			
Sobrepeso	< 0.001	2.153	1.852	2.502
Obesidad	< 0.001	3.264	2.774	3.841
Tabaco	< 0.001	1.548	1.358	1.765
Sedentarismo*	0.008	0.848	0.751	0.957
Fc < 70 lat/min	0.057			
Fc 70 – 80 lat/min	0.018	1.163	1.026	1.318
Fc > 80 lat/min	0.182	1.117	0.949	1.313
HTA	< 0.001	1.670	1.469	1.898
DM	0.001	1.338	1.121	1.596
Constante	< 0.001	0.119		

* categoría de referencia

3.9.B. Modelo logístico 2.

Excluyendo del análisis a los participantes con DM (n = 5684)

Variable dependiente: TG séricos (≥ 130 mg/dl). *Variables independientes*: sexo, edad, IMC (peso ideal, sobrepeso y obesidad), consumo de alcohol (< 1.5 gr/día, 1.5-30 gr/día, > 30 gr/día), consumo de tabaco, adherencia a la dieta mediterránea (terciles), sedentarismo (<30 min/día de actividad física), frecuencia cardiaca (< 70 lat/min, 70-80 lat/min, > 80 lat/min), HTA (≥ 140/90 mmHg).

Prueba de Hosmer y Lemeshow p =0.598. Porcentaje global correcto 71.3 %

Tabla 3.9.B.2. Modelo logístico que incluye como variable dependiente TG ≥ 130.

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	2.071	1.831	2.343
Edad	< 0.001	1.016	1.010	1.021
Peso ideal	< 0.001			
Sobrepeso	< 0.001	2.289	1.957	2.678
Obesidad	< 0.001	3.282	2.761	3.901
Tabaco	< 0.001	1.571	1.369	1.802
Sedentarismo*	0.010	0.845	0.743	0.961
HTA	< 0.001	1.662	1.450	1.905
Constante	< 0.001	0.122		

*categoría de referencia

3.9.B. Modelo logístico 3.

Incluyendo en el análisis a los participantes con DM (n = 6567)

Variable dependiente: TG séricos (≥ 130 mg/dl). *Variables independientes*: sexo, edad, RAE ≥0.55, consumo de alcohol (< 1.5 gr/día, 1.5-30 gr/día, > 30 gr/día), consumo de tabaco, adherencia a la dieta mediterránea (terciles), sedentarismo (<30 min/día de actividad física), frecuencia cardiaca (< 70 lat/min, 70-80 lat/min, > 80 lat/min), HTA (≥ 140/90 mmHg), DM.

Prueba de Hosmer y Lemeshow p < 0.001. Porcentaje global correcto 71.0 %

Tabla 3.9.B.3. Modelo logístico que incluye como variable dependiente TG ≥ 130.

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	2.025	1.803	2.274
Edad	< 0.001	1.012	1.007	1.017
RAE	< 0.001	2.539	2.231	2.888
Tabaco	< 0.001	1.549	1.359	1.765
Sedentarismo*	0.010	0.853	0.756	0.963
Fc < 70 lat/min	0.082			
Fc 70 – 80 lat/min	0.025	1.153	1.018	1.307
Fc > 80 lat/min	0.331	1.083	0.922	1.274
HTA	< 0.001	1.734	1.527	1.969
DM	0.002	1.325	1.111	1.580
Constante	< 0.001	0.139		

*categoría de referencia

3.9.B. Modelo logístico 4.

Excluyendo del análisis a los participantes con DM (n=5882)

Variable dependiente: TG séricos (≥ 130 mg/dl). *Variables independientes*: sexo, edad, RAE ≥ 0.55, consumo de alcohol (< 1.5 gr/día, 1.5-30 gr/día, > 30 gr/día), consumo de tabaco, adherencia a la dieta mediterránea (terciles), sedentarismo (<30 min/día de actividad física), frecuencia cardiaca (< 70 lat/min, 70-80 lat/min, > 80 lat/min), HTA (≥ 140/90 mmHg).

Prueba de Hosmer y Lemeshow p < 0.001. Porcentaje global correcto 72.0 %

Tabla 3.9.B.4. Modelo logístico que incluye como variable dependiente TG ≥ 130.

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	2.080	1.840	2.351
Edad	< 0.001	1.011	1.006	1.017
RAE	< 0.001	2.623	2.292	3.002
Tabaco	< 0.001	1.574	1.372	1.805
Sedentarismo*	0.020	0.858	0.755	0.976
HTA	< 0.001	1.699	1.483	1.946
Constante	< 0.001	0.141		

*categoría de referencia

3.9.B. Modelo logístico 5.

Incluyendo en el análisis a los participantes con DM (n = 6435)

Variable dependiente: TG / HDLc (≥ 3). *Variables independientes*: sexo, edad, IMC (peso ideal, sobrepeso y obesidad), consumo de alcohol (< 1.5 gr/día, 1.5-30 gr/día, > 30 gr/día), consumo de tabaco, adherencia a la dieta mediterránea (terciles), sedentarismo (<30 min/día de actividad física), frecuencia cardiaca (< 70 lat/min, 70-80 lat/min, > 80 lat/min), HTA (≥ 140/90 mmHg), DM.

Prueba de Hosmer y Lemeshow p =0.230. Porcentaje global correcto 73.4

Tabla 3.9.B.5.Modelo logístico que incluye como variable dependiente TG/HDLc≥3

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	3.015	2.628	3.458
Edad	< 0.001	1.013	1.007	1.018
Peso ideal	< 0.001			
Sobrepeso	< 0.001	2.567	2.184	3.017
Obesidad	< 0.001	4.001	3.359	4.765
Alcohol (< 1.5gr/día)	0.007			
Alcohol 1.5-30gr/día)	0.014	0.843	0.735	0.966
Alcohol > 30gr/día)	0.005	0.732	0.587	0.912
Tabaco	< 0.001	1.928	1.681	2.213
Fc < 70 lat/min	0.013			
Fc 70 – 80 lat/min	0.005	1.203	1.056	1.370
Fc > 80 lat/min	0.812	1.021	0.860	1.212
HTA	< 0.001	1.647	1.441	1.882
DM	< 0.001	1.467	1.224	1.758
Sedentarismo*	0.004	0.830	0.731	0.942
Constante	< 0.001	0.084		

*categoría de referencia

3.9.B. Modelo logístico 6.

Excluyendo del análisis a los participantes con DM (n = 5684)

Variable dependiente: TG / HDLc (≥ 3). *Variables independientes*: sexo, edad, IMC (peso ideal, sobrepeso y obesidad), consumo de alcohol (< 1.5 gr/día, 1.5-30 gr/día, > 30 gr/día), consumo de tabaco, adherencia a la dieta mediterránea (terciles), sedentarismo (<30 min/día de actividad física), frecuencia cardiaca (< 70 lat/min, 70-80 lat/min, > 80 lat/min), HTA (≥ 140/90 mmHg).

Prueba de Hosmer y Lemeshow p =0.194. Porcentaje global correcto 74.5 %

Tabla 3.9.B.6.Modelo logístico que incluye como variable dependiente TG/HDLc≥3

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	3.073	2.653	3.560
Edad	< 0.001	1.014	1.008	1.020
Peso ideal	< 0.001			
Sobrepeso	< 0.001	2.691	2.272	3.187
Obesidad	< 0.001	4.005	3.326	4.823
Alcohol (< 1.5gr/día)	0.045			
Alcohol 1.5-30gr/día)	0.044	0.861	0.744	0.996
Alcohol > 30gr/día)	0.032	0.774	0.613	0.979
Tabaco	< 0.001	1.959	1.695	2.265
Sedentarismo*	0.023	0.855	0.746	0.979
Fc < 70 lat/min	0.047			
Fc 70 – 80 lat/min	0.019	1.181	1.028	1.358
Fc > 80 lat/min	0.828	1.021	0.847	1.230
HTA	< 0.001	1.637	1.419	1.888
Constante	< 0.001	0.080		

*categoría de referencia

3.9.B. Modelo logístico 7.

Incluyendo en el análisis a los participantes con DM (n = 6554)

Variable dependiente: TG / HDLc (≥ 3). *Variables independientes*: sexo, edad, RAE ≥ 0.55, consumo de alcohol (< 1.5 gr/día, 1.5-30 gr/día, > 30 gr/día), consumo de tabaco, adherencia a la dieta mediterránea (terciles), sedentarismo (<30 min/día de actividad física), frecuencia cardiaca (< 70 lat/min, 70-80 lat/min, > 80 lat/min), HTA (≥ 140/90 mmHg), DM.

Prueba de Hosmer y Lemeshow p < 0.001. Porcentaje global correcto 73.0 %

Tabla 3.9.B.7.Modelo logístico que incluye como variable dependiente TG/HDLc≥3

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	2.999	2.617	3.437
Edad	0.009	1.007	1.002	1.013
RAE	< 0.001	3.057	2.665	3.507
Alcohol (< 1.5gr/día)	0.005			
Alcohol 1.5-30gr/día)	0.012	0.840	0.733	0.963
Alcohol > 30gr/día)	0.004	0.723	0.580	0.902
Tabaco	< 0.001	1.920	1.673	2.202
Sedentarismo *	0.010	0.847	0.747	0.961
Fc < 70 lat/min	0.012			
Fc 70 – 80 lat/min	0.008	1.193	1.048	1.359
Fc > 80 lat/min	0.903	0.989	0.834	1.174
HTA	< 0.001	1.708	1.496	1.950
DM	< 0.001	1.441	1.203	1.726
Constante	< 0.001	0.101		

*categoría de referencia

3.9.B. Modelo logístico 8.

Excluyendo del análisis a los participantes con DM (n = 5684)

Variable dependiente: TG / HDLc (≥ 3). *Variables independientes*: sexo, edad, RAE ≥ 0.55, consumo de alcohol (< 1.5 gr/día, 1.5-30 gr/día, > 30 gr/día), consumo de tabaco, adherencia a la dieta mediterránea (terciles), sedentarismo (<30 min/día de actividad física), frecuencia cardiaca (< 70 lat/min, 70-80 lat/min, > 80 lat/min), HTA (≥ 140/90 mmHg).

Prueba de Hosmer y Lemeshow p < 0.001. Porcentaje global correcto 75.0 %

Tabla 3.9.B.8.Modelo logístico que incluye como variable dependiente TG/HDLc≥3

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	< 0.001	3.095	2.674	3.582
Edad	0.007	1.008	1.002	1.014
RAE	< 0.001	3.152	2.729	3.640
Alcohol (< 1.5gr/día)	0.034			
Alcohol 1.5-30gr/día)	0.042	0.860	0.743	0.994
Alcohol > 30gr/día)	0.022	0.759	0.600	0.961
Tabaco	< 0.001	1.953	1.689	2.257
Sedentarismo*	0.062	0.879	0.768	1.007
Fc < 70 lat/min	0.044			
Fc 70 – 80 lat/min	0.031	1.166	1.014	1.341
Fc > 80 lat/min	0.774	0.973	0.807	1.173
HTA	< 0.001	1.675	1.453	1.932
Constante	< 0.001	0.096		

*categoría de referencia

3.9.B. Modelo logístico 9.

Incluyendo en el análisis a los participantes con DM (n = 6464)

Variable dependiente: HOMA2 (≥ P_{75}). *Variables independientes*: sexo, edad, IMC (peso ideal, sobrepeso y obesidad), consumo de alcohol (< 1.5 gr/día, 1.5-30 gr/día, > 30 gr/día), consumo de tabaco, adherencia a la dieta mediterránea (terciles), sedentarismo (<30 min/día de actividad física), frecuencia cardiaca (< 70 lat/min, 70-80 lat/min, > 80 lat/min), colesterol LDL > 160 mg/dL, HTA (≥ 140/90 mmHg), DM.

Prueba de Hosmer y Lemeshow p = 0.350. Porcentaje global correcto 77.9 %

Tabla 3.9.B.9.Modelo logístico que incluye como variable dependiente HOMA2 P_{75}

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Edad	< 0.001	1.017	1.012	1.023
Peso ideal	< 0.001			
Sobrepeso	< 0.001	2.809	2.320	3.401
Obesidad	< 0.001	6.891	5.664	8.384
Fc < 70 lat/min	< 0.001			
Fc 70 – 80 lat/min	< 0.001	1.335	1.159	1.539
Fc > 80 lat/min	< 0.001	1.597	1.337	1.906
HTA	< 0.001	1.347	1.169	1.552
DM	< 0.001	3.610	2.992	4.357
Constante	< 0.001	0.106		

3.9.B. Modelo logístico 10.

Excluyendo del análisis a los participantes con DM (n = 6381)

Variable dependiente: HOMA2 (≥ P_{75}). *Variables independientes*: sexo, edad, IMC (peso ideal, sobrepeso y obesidad), consumo de alcohol (< 1.5 gr/día, 1.5-30 gr/día, > 30 gr/día), consumo de tabaco, adherencia a la dieta mediterránea (terciles), sedentarismo (<30 min/día de actividad física), frecuencia cardiaca (< 70 lat/min, 70-80 lat/min, > 80 lat/min), colesterol LDL > 160 mg/dL, HTA (≥ 140/90 mmHg).

Prueba de Hosmer y Lemeshow p = 0.317. Porcentaje global correcto 79.2 %

Tabla 3.9.B.10.Modelo logístico que incluye como variable dependiente HOMA2P_{75}

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Edad	< 0.001	1.016	1.009	1.022
Peso ideal	< 0.001			
Sobrepeso	< 0.001	3.067	2.492	3.775
Obesidad	< 0.001	7.600	6.140	9.408
Fc < 70 lat/min	< 0.001			
Fc 70 – 80 lat/min	< 0.001	1.428	1.224	1.666
Fc > 80 lat/min	< 0.001	1.708	1.410	2.069
HTA	< 0.001	1.348	1.157	1.570
Constante	< 0.001	0.113		

3.9.B. Modelo logístico 11.

Incluyendo en el análisis a los participantes con DM (n = 6431)

Variable dependiente: HOMA2 (≥ P_{75}). *Variables independientes*: sexo, edad, RAE ≥ 0.55, consumo de alcohol (< 1.5 gr/día, 1.5-30 gr/día, > 30 gr/día), consumo de tabaco, adherencia a la dieta mediterránea (terciles), sedentarismo (<30 min/día de actividad física), frecuencia cardiaca (< 70 lat/min, 70-80 lat/min, > 80 lat/min), HTA (≥ 140/90 mmHg), DM.

Prueba de Hosmer y Lemeshow p = 0.705. Porcentaje global correcto 78.0 %

Tabla 3.9.B.11.Modelo logístico que incluye como variable dependiente HOMA2P_{75}

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Edad	0.002	1.009	1.003	1.015
RAE	< 0.001	4.354	3.742	5.066
Fc < 70 lat/min	< 0.001			
Fc 70 – 80 lat/min	< 0.001	1.351	1.175	1.554
Fc > 80 lat/min	< 0.001	1.544	1.297	1.838
HTA	< 0.001	1.462	1.274	1.679
DM	< 0.001	3.558	2.963	4.272
Constante	< 0.001	0.141		

3.9.B. Modelo logístico 12.

Excluyendo del análisis a los participantes con DM (n = 5855)

Variable dependiente: HOMA2 (≥ P_{75}). *Variables independientes*: sexo, edad, RAE ≥ 0.55, consumo de alcohol (< 1.5 gr/día, 1.5-30 gr/día, > 30 gr/día), consumo de tabaco, adherencia a la dieta mediterránea (terciles), sedentarismo (<30 min/día de actividad física), frecuencia cardiaca (< 70 lat/min, 70-80 lat/min, > 80 lat/min), HTA (≥ 140/90 mmHg).

Prueba de Hosmer y Lemeshow p = 0.537. Porcentaje global correcto 79.0 %

Tabla 3.9.B.12.Modelo logístico que incluye como variable dependiente HOMA2P_{75}

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Edad	0.012	1.008	1.002	1.014
RAE	< 0.001	4.500	3.830	5.287
Fc < 70 lat/min	< 0.001	1.428		
Fc 70 – 80 lat/min	< 0.001	1.619	1.227	1.662
Fc > 80 lat/min	< 0.001	1.457	1.340	1.957
HTA	< 0.001	0.147	1.255	1.692
Constante	< 0.001			

Para el IDG sólo se pudo ajustar dos modelos cuando se incluyó en el análisis a los participantes con DM. Fue imposible alcanzar la bondad de ajuste cuando se excluyó a estos participantes, probablemente porque la mayor parte de los factores de riesgo que se asocian a la RI forman parte de la definición del IDG.

3.9.B. Modelo logístico 13.

Incluyendo en el análisis a los participantes con DM (n = 6464)

Variable dependiente: IDG (> 3.5 puntos). *Variables independientes*: edad, DM, consumo de alcohol (< 1.5 gr/día, 1.5-30 gr/día, > 30 gr/día), consumo de tabaco, adherencia a la dieta mediterránea (terciles), sedentarismo (<30 min/día de actividad física), frecuencia cardiaca (< 70 lat/min, 70-80 lat/min, > 80 lat/min).

Prueba de Hosmer y Lemeshow p =0.108. Porcentaje global correcto 72.4

Tabla 3.9.B.13.Modelo logístico que incluye como variable dependiente IDG > 3.5.

	P	OR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Edad	< 0.001	1.071	1.065	1.076
DM	< 0.001	6.411	5.129	8.014
Alcohol (< 1.5gr/día)	< 0.001			
Alcohol 1.5-30gr/día)	0.102	1.108	0.980	1.252
Alcohol > 30gr/día)	< 0.001	2.309	1.876	2.842
Tabaco	< 0.001	0.626	0.544	0.719
Fc < 70 lat/min	0.001			
Fc 70 – 80 lat/min	0.023	1.159	1.020	1.316
Fc > 80 lat/min	< 0.001	1.357	1.153	1.598
Constante	< 0.001	0.035		

3.9.B. Modelo logístico 14.

Incluyendo en el análisis a los participantes con DM (n = 6550)

Variable dependiente: IDG (> 3.5 puntos). *Variables independientes*: sexo, edad, RAE ≥ 0.55, consumo de alcohol (< 1.5 gr/día, 1.5-30 gr/día, > 30 gr/día), consumo de tabaco, adherencia a la dieta mediterránea (terciles), sedentarismo (<30 min/día de actividad física), frecuencia cardiaca (< 70 lat/min, 70-80 lat/min, > 80 lat/min), DM.

Prueba de Hosmer y Lemeshow p < 0.001. Porcentaje global correcto 80.5 %

Tabla 3.9.B.14.Modelo logístico que incluye como variable dependiente IDG > 3.5.

	P	OR	IC $_{95\,\%}$ para OR	
			Inferior	Superior
Edad	< 0.001	1.041	1.035	1.047
Sexo	< 0.001	2.328	1.995	2.715
RAE	< 0.001	11.769	10.152	13.645
Alcohol (< 1.5gr/día)	0.009			
Alcohol 1.5-30gr/día)	0.112	0.885	0.760	1.029
Alcohol > 30gr/día)	0.064	1.280	0.986	1.661
Tabaco	< 0.001	0.661	0.563	0.777
Fc < 70 lat/min	0.003			
Fc 70 – 80 lat/min	0.048	1.160	1.001	1.343
Fc > 80 lat/min	0.001	1.378	1.140	1.666
DM	< 0.001	6.089	4.720	7.854
Constante	< 0.001	0.017		

3.9.C. Modelos de regresión de riesgos proporcionales

A continuación presentamos los modelos de regresión de riesgos proporcionales, también llamados modelos de Cox, para valorar la capacidad de predicción de diabetes mellitus que poseen los indicadores de RI.

3.9.C. Modelo de Cox 1.

Variable dependiente: tiempo de seguimiento hasta que aparece DM.

Variables independientes: sexo, edad, RAE ≥ 0.55, obesidad, HTA (≥ 130/80 mmHg), historia familiar de DM paterna, ancestría canaria, GBA , TG séricos (≥ 130 mg/dl).

Casos disponibles en el análisis n = 5765 (Evento = 140 ; Censurado = 5625)

Tabla 3.9.C.1. Modelo de Cox que incluye como variable dependiente tiempo de seguimiento hasta que aparece DM.

	P	RR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	0.014	0.645	0.454	0.915
RAE	0.015	1.622	1.098	2.397
HTA	0.020	1.540	1.070	2.216
GBA	< 0.001	2.775	1.927	3.996
HF paterna DM	0.014	1.586	1.097	2.293
Ancestría canaria	0.004	2.415	1.334	4.375

3.9.C. Modelo de Cox 2

Variable dependiente: tiempo de seguimiento hasta que aparece DM.

Variables independientes: sexo, edad, RAE ≥ 0.55, obesidad, HTA (≥ 130/80 mmHg), historia familiar de DM paterna, ancestría canaria, TG séricos (≥ 130 mg/dl).

Casos disponibles en el análisis n = 5765 (Evento = 140 ; Censurado = 5625)

Tabla 3.9.C.2. Modelo de Cox que incluye como variable dependiente tiempo de seguimiento hasta que aparece DM.

	P	RR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	0.057	0.710	0.499	1.010
Edad	0.036	1.017	1.001	1.034
RAE	0.015	1.654	1.104	2.476
HTA	0.038	1.538	1.024	2.311
HF paterna DM	0.006	1.700	1.164	2.482
Ancestría canaria	0.004	2.395	1.323	4.336
TG 130	0.064	1.397	0.981	1.989

3.9.C. Modelo de Cox 3.

Variable dependiente: tiempo de seguimiento hasta que aparece DM.

Variables independientes: sexo, edad, RAE ≥ 0.55, obesidad, HTA (≥ 130/80 mmHg), historia familiar de DM paterna, ancestría canaria, GBA, TG / HDLc (≥ 3).

Casos disponibles en el análisis n = 5773 (Evento = 141 ; Censurado = 5632)

Tabla 3.9.C.3. Modelo de Cox que incluye como variable dependiente tiempo de seguimiento hasta que aparece DM.

	P	RR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	0.004	0.591	0.413	0.846
RAE	0.034	1.534	1.034	2.277
HTA	0.033	1.543	1.036	2.298
GBA	< 0.001	2.635	1.832	3.791
HF paterna DM	0.020	1.549	1.073	2.237
Ancestría canaria	0.003	2.432	1.343	4.404
TG/HDLc ≥ 3	0.071	1.400	0.971	2.018

3.9.C. Modelo de Cox 4.

Variable dependiente: tiempo de seguimiento hasta que aparece DM.

Variables independientes: sexo, edad, RAE ≥ 0.55, obesidad, HTA (≥ 130/80 mmHg), historia familiar de DM paterna, ancestría canaria, TG / HDLc (≥ 3).

Casos disponibles en el análisis n = 5773 (Evento = 141 ; Censurado = 5632)

Tabla 3.9.C.4. Modelo de Cox que incluye como variable dependiente tiempo de seguimiento hasta que aparece DM.

	P	RR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	0.044	0.693	0.484	0.991
Edad	0.038	1.017	1.001	1.033
RAE	0.021	1.614	1.075	2.422
HTA	0.040	1.533	1.021	2.303
HF paterna DM	0.005	1.723	1.179	2.517
Ancestría canaria	0.004	2.379	1.314	4.307
TG/HDLc ≥ 3	0.028	1.503	1.046	2.160

3.9.C. Modelo de Cox 5.

Variable dependiente: tiempo de seguimiento hasta que aparece DM.

Variables independientes: sexo, edad, RAE ≥ 0.55, obesidad, HTA (≥ 130/80 mmHg), historia familiar de DM paterna, ancestría canaria, GBA, HOMA2 (≥ P_{75})

Casos disponibles en el análisis n = 5751 (Evento = 140; Censurado = 5611)

Tabla 3.9.C.5. Modelo de Cox que incluye como variable dependiente tiempo de seguimiento hasta que aparece DM.

	P	RR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Sexo	0.014	0.643	0.453	0.913
RAE	0.014	1.629	1.102	2.408
HTA	0.021	1.534	1.065	2.208
HF paterna DM	0.014	1.585	1.096	2.291
Ancestría canaria	0.004	2.422	1.337	4.386
GBA	< 0.001	2.772	1.924	3.992

3.9.C. Modelo de Cox 6.

Variable dependiente: tiempo de seguimiento hasta que aparece DM.

Variables independientes: sexo, edad, RAE ≥ 0.55, obesidad, HTA (≥ 130/80 mmHg), historia familiar de DM paterna, ancestría canaria, HOMA2 (≥ P_{75})

Casos disponibles en el análisis n = 5751 (Evento = 140; Censurado = 5611)

Tabla 3.9.C.6. Modelo de Cox que incluye como variable dependiente tiempo de seguimiento hasta que aparece DM.

	P	RR	IC 95 % para OR	
			Inferior	Superior
Edad	0.024	1.018	1.002	1.035
RAE	0.055	1.499	0.991	2.269
HTA	0.090	1.418	0.948	2.121
HF paterna DM	0.006	1.695	1.159	2.477
Ancestría canaria	0.004	2.394	1.322	4.333
HOMA2	0.002	1.755	1.221	2.523

3.9.C. Modelo de Cox 7.

Variable dependiente: tiempo de seguimiento hasta que aparece DM.

Variables independientes: sexo, edad, RAE ≥ 0.55, historia familiar de DM paterna, ancestría canaria, consumo de alcohol (< 1.5 gr/día, 1.5-30 gr/día, > 30 gr/día), consumo de tabaco, adherencia a la dieta mediterránea (terciles), sedentarismo (<30 min/día de actividad física), IDG (> 3.5 puntos).

Casos disponibles en el análisis n = 5850 (Evento = 140 ; Censurado = 5710)

Tabla 3.9.C.7. Modelo de Cox que incluye como variable dependiente tiempo de seguimiento hasta que aparece DM.

	P	RR	IC $_{95\%}$ para OR	
			Inferior	Superior
Edad	0.007	1.021	1.006	1.037
HF paterna DM	0.004	1.758	1.202	2.570
Ancestría canaria	0.004	2.417	1.335	4.376
IDG (> 3.5 puntos)	< 0.001	2.615	1.817	3.763

IV. Discusión

4.1. INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) son, junto con la Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, dos de las enfermedades de mayor prevalencia en las Islas Canarias y dos de las principales causas de mortalidad de su población.[3] Están ambas íntimamente relacionadas con los hábitos alimentarios y la obesidad; de ahí, el interés creciente, en los últimos años, por su estudio y detección precoz, con el objetivo de prevenir sus graves complicaciones.

La detección y control de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (hipertensión arterial [HTA], dislipemia, DM y tabaquismo), sigue siendo la principal estrategia de prevención frente a las ECV. Sin embargo, el abordaje conjunto de todos estos factores de riesgo, ampliamente estudiados en las últimas décadas, han dejado paso a que en los últimos años se discuta sobre otros posibles factores que, de algún modo, puedan influir en la evolución hacia DM y aparición de ECV, cobrando especial importancia la resistencia a la insulina (RI).[5-10]

En 1936 Himsworth introdujo el concepto de RI al encontrar cierta variabilidad individual en el efecto hipoglucemiante de una dosis determinada de insulina [15], aunque también se atribuye en la literatura científica gran mérito al profesor G. Reaven quien, en 1988, ante la coexistencia en un mismo individuo de varios factores de riesgo cardiovascular describió una entidad denominada “síndrome X” o “síndrome de resistencia a la insulina” al considerar que la RI era la base fisiopatológica común entre todos estos factores. [7] Pero desde finales de los años 70 Hanefeld [169] había introducido el concepto de síndrome metabólico (SM), que a finales de los 80 Reaven pretendió denominar síndrome X y Kaplan[126] llamó que “cuarteto de la muerte”. Todo ello trajo una gran controversia cuando Reaven comprobó que la RI no era la explicación fisiopatológica del SM y pretendió acabar con el empleo de este concepto. [146+ 170]

La RI es una situación patológica caracterizada por una disminución de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos diana (muscular esquelético, hígado o tejido adiposo) a la acción de la insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. *Facchini y col* mostraron que era un predictor independiente de un gran número de enfermedades, entre ellas las ECV y DM.[16]

Muchos autores defienden que la existencia de RI juega, además, un papel primordial en el desarrollo del SM, en gran parte debido a la implicación de la RI y/o su hiperinsulinemia compensatoria en la aparición de factores de riesgo, también incluidos en el SM. [11,13]

En la actualidad sigue un debate abierto sobre la relación entre SM, RI y obesidad abdominal, que es la asociada a mayor riesgo cardiovascular, debido a la falta de consenso entre las diferentes socie-

dades y grupos científicos. Los autores que apoyan el papel activo de la grasa visceral argumentan que existe RI sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y que no todos los sujetos con RI reúnen criterios diagnósticos de SM. Por otro lado, los autores que defienden que la RI es el elemento inicial y básico argumentan que el perímetro de la cintura es un parámetro indirecto, quizás inexacto, y en ocasiones muy variable, del depósito de grasa visceral, y no siempre equivale a grasa omental, que es la que parece estar relacionada con la RI y al SM, hecho que podría explicar porqué no todos los sujetos obesos son resistentes a la insulina. [82]

Varios estudios epidemiológicos han intentado aclarar parte del conflicto SM – RI. Nos parece interesante destacar un estudio publicado por *Cheal et al*[148] en el que participaron 443 voluntarios sanos, no diabéticos y sin tratamiento farmacológico alguno, entre 19 y 79 años de edad, en el que la prevalencia de SM, según criterios ATP III, fue del 20.5 % (18.3 % hombres y 22.6 % mujeres), presentando una sensibilidad baja (46 %) y especificidad alta (76 %) para el diagnóstico de RI. En los resultados que se publicaron, 91 sujetos se diagnosticaron de SM y 69 de ellos presentaban RI, mientras que entre los 149 sujetos diagnosticados de RI, tan sólo 69 cumplían criterios SM.

Resultados similares fueron publicados en "The Farmingham Offspring Study" por *Martin Rutter et al*.[150] De los 2803 sujetos participantes, entre 26 y 82 años de edad y tras un seguimiento medio de hasta 6.8 años, la prevalencia del SM-ATP III fue del 27.8 %, según IDF 34.2 % y la de RI aproximadamente un 25 %. Entre los sujetos con SM, la prevalencia de RI fue del 56.4 % y entre aquellos que no cumplían criterios de síndrome, el 12.8 % presentaban RI. *Sierra et al* en el "Rochester Heart Family Study" publicó resultados similares; la población a estudio presentaba una prevalencia de SM-ATP III del 15.6 % teniendo muy baja sensibilidad (45%) y alta especificidad (hasta un 93 %) para identificar sujetos con RI. [151]

Analizando las publicaciones españolas, muy poco estudios hacen referencia a la eficacia de los criterios diagnósticos SM-ATP III para identificar sujetos con RI. Quizás uno de los más importantes es el publicado por *Meriño-Ibarra et al*, [152] en el que participaron 177 voluntarios (68 varones y 109 mujeres), con una prevalencia de SM ATP III del 44.7 % e, igual que estudios anteriores, muy baja sensibilidad para determinar RI, aproximadamente el 34 %. *Martínez –Candela* [127] describe resultados similares, una población murciana de 317 sujetos con una prevalencia de SM-ATP II del 20.2 % y una prevalencia de RI de 27.7 %, pero con muy baja sensibilidad (45.7 %) y alta especificidad (mayor del 80 %) para su diagnóstico, según criterios SM.

Por tanto, a pesar de las múltiples controversias que existen en estos momentos, el SM es un síndrome clínico caracterizado por la agrupación de varios factores de riesgo capaces de incrementar la posibilidad de eventos cardiovasculares, mientras que la RI, es un concepto fisiopatológico, una situación capaz de provocar alteraciones metabólicas, algunas de ellas comunes al SM.

Siendo conocida la elevada prevalencia de DM y de ECV existentes en las Islas Canarias y, dado que están íntimamente relacionadas con el grado de RI, es importante poder detectar de forma precoz este defecto para así prevenir el desarrollo de las complicaciones que estas enfermedades son capaces de generar.

4.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS ESTUDIADAS

En nuestra cohorte de estudio analizada participaron 6729 individuos, el 56.7 % eran mujeres (3816) y el 43.3 % varones (2913). Existe una sobrerrepresentación femenina forzada intencionadamente por el grupo de trabajo CDC para estudiar el cáncer de mama (las mujeres de Gran Canaria padecen una mortalidad significativamente superior por el cáncer de mama frente a las mujeres del resto del archipiélago canario). Este hecho no consideramos que interfiera con los resultados ni la validez del estudio debido al tamaño muestral suficientemente amplio para el análisis, por separado, en cada sexo.

Nuestra población se caracteriza por una elevada prevalencia de individuos con sobrepeso, obesidad abdominal e hipertensión arterial, observando diferencias al estratificar a la población por sexos.

Existe una elevada prevalencia de sobrepeso / obesidad, siendo más alta en los varones (71.9 %) que en las mujeres (62.5 %). Las mujeres, a pesar de que el 37.6 % mantiene un peso ideal (IMC entre 18 – 24.99 Kg/m^2), el 33.0 % tiene sobrepeso (IMC entre 25 – 29.99 Kg/m^2) y el 29.5 % son obesas (IMC ≥ 30 Kg/m^2). Estos porcentajes varían de forma considerable en los varones, el 44.7 % tienen sobrepeso y el 27.2 % son obesos (tablas 3.2.3 y 3.2.4). Estos datos son superiores a la media española estimada en el metaanálisis publicado por Medrano y Colaboradores [171] en el que se encontró una prevalencia de sobrepeso / obesidad del 66.9 % en los varones y del 48.3 % en las mujeres. Los datos de nuestro grupo de trabajo coinciden con los analizados por Aranceta y Colaboradores, [39,40] así como los publicados recientemente en el estudio DARIOS, [172] en el que participa nuestro grupo, que apuntan a la población canaria como una de las comunidades autónomas con mayor prevalencia de obesidad en España.

Estos datos de prevalencia de obesidad corresponden a la estimación según el IMC. Aunque se acepta la medición del IMC como estándar para la clasificación de la obesidad y como riesgo de ECV,[48,50] muchos autores defienden que es un parámetro insuficiente. Estima la masa corporal, pero no precisa si existe obesidad abdominal, que es la asociada a mayor riesgo cardiovascular. [46,54] De ahí la importancia en la práctica clínica diaria, y defendida por la mayoría de las sociedades científicas, de la medición de la cintura abdominal y pelviana para la estimación de la obesidad abdominal según valores de PA, [55,56] RAP [57] y RAE, [58,59] debido a la nueva concepción del tejido adiposo como “órgano endocrino” [26,71,72], la importancia de la RI en el desarrollo de las ECV [11,13,16] y el valor de la distribución corporal de la grasa para predecir el riesgo cardiovascular y el desarrollo de DM. [46,54,70]

La prevalencia de obesidad abdominal en nuestra población canaria, utilizando la RAP y RAE como índices antropométricos, varía de forma considerable. Según la RAP, el 29.9 % de las mujeres y el 18.6 % de los varones tienen obesidad abdómino – pélvica (estimamos como punto de corte para obesidad la RAP ≥ 0.9 en mujeres y ≥ 1 en varones) (tabla 3.2.6). Sin embargo, según la RAE, el 47.0 % de las mujeres y el 52.8 % de los varones presentan obesidad abdominal (RAE ≥ 0.55 en ambos sexos) (tabla 3.2.5). Existe tal disparidad de resultados debido a los valores de la cintura abdominal. En nuestra población, la obesidad abdominal estimada según PA es elevada comparada con otras poblaciones españolas (estas cifras ya fueron abordadas en la tesis doctoral de la Doctora Noelia Fernández Ramos [139] ,de nuestro mismo grupo, y no han sido incluidas en el presente trabajo).

La notable capacidad de la RAE, como índice antropométrico de obesidad abdominal y de riesgo cardiovascular, radica en las importantes características de los parámetros que la componen. [63-69] La cintura abdominal como factor de riesgo cardiovascular y metabólico da importancia a la distribución de la grasa frente a la masa corporal estimada por el IMC, pero tiene inconvenientes a destacar, la posible

variación de sus valores según el sexo, edad y la complexión que presente el individuo.[173,174] Estas variaciones pueden atenuarse con la corrección que introduce la estatura y logra que la RAE sea un índice más estable que la simple medición de la cintura. De no hacerse esta corrección, se sobreestima el riesgo en individuos altos y se subestima en los de baja estatura.[175]

Destaca, además, la elevada prevalencia de hipertensión arterial (HTA), observando una prevalencia superior en los varones (39.9 %) respecto a las mujeres (31.5 %) (tabla 3.3.4). Son resultados muy similares a los publicados en el metaanálisis de Medrano [171] y, más recientemente, en el estudio "DARIOS".[172] El estudio "DARIOS" ha realizado un análisis con datos agrupados de 11 estudios poblacionales que se han desarrollado en España en los últimos 10 años, cuyo objetivo principal es analizar la prevalencia conjunta de los factores de riesgo cardiovascular modificables en población general de 35 a 74 años de edad. La prevalencia de HTA era significativamente superior a la media en CDC (Islas Canarias), siendo en ambos sexos la más alta de España.

En relación a la dislipemia, la prevalencia varía notablemente entre las cifras de CT o LDLc y el punto de corte elegido según las diferentes guías de práctica clínica. En nuestra población, el 13.8 % de las mujeres y el 15.2 % de los varones presentan dislipemia (CT ≥ 250 mg/dl). Si somos más exigentes con el punto de corte, la prevalencia de CT ≥ 200 mg/dl es de aproximadamente el 50 % en ambos sexos. El 16.5 % de las mujeres y el 20.4 % de los varones tienen cifras de LDLc ≥ 160 mg/dl (tabla 3.3.5). A pesar de estas variaciones no se observan grandes diferencias entre comunidades autónomas en la prevalencia de dislipemia, aunque sí es cierto que la población canaria muestra prevalencias significativamente menor a la media publicada en el estudio DARIOS.[172]

4.3. ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

El concepto de Síndrome Metabólico (SM) implica la agrupación de factores de riesgo (HTA, dislipemia aterogénica, obesidad abdominal y alteración de la glucosa) en un mismo individuo en una magnitud no explicable por la causalidad.[123] Estos individuos presentan un mayor riesgo de desarrollar DM tipo 2 y ECV.

La investigación clínica y epidemiológica sobre el SM se ha visto dificultada en los últimos años debido a la falta de consenso respecto a su propia definición. A pesar de no existir un acuerdo unánime entre las diferentes sociedades científicas en establecer criterios diagnósticos comunes, las más utilizadas hoy en día, por su mayor sencillez en la práctica clínica diaria, son las propuestas por la ATP-III [75] e IDF.[77] Recientemente, la OMS ha propuesto el término de "síndrome metabólico pre-mórbido", ya que consideran preciso excluir a los pacientes con DM tipo 2 y aquéllos que han padecido eventos cardiovasculares por presentar por sí mismos un RCV alto.[129]

La prevalencia de SM en nuestra población, basándonos en el último consenso del año 2009,[128] en el cual cobra especial interés las diferencias del perímetro abdominal según la población de estudio, es del 32.9 % en las mujeres y del 38.8 % de los varones (tabla 3.4.1) . Es una de las más altas de la población española, lo que era de esperar, ya que las Islas Canarias es una de las comunidades autónomas con mayor prevalencia de DM tipo 2 y ECV, principales consecuencias clínicas del SM. Esta superioridad respecto a otras comunidades se debe probablemente a la elevada prevalencia de obesidad abdominal tanto en mujeres como en hombres que existe en nuestras islas (47.0 % en las mujeres y 52.8 % en los varones según RAE ≥ 0.55), imprescindible para el diagnóstico del SM.

Si analizamos la prevalencia de SM según la última definición propuesta por la OMS en el año 2010 y que instan a denominarlo "síndrome metabólico premórbido",[129] la prevalencia disminuye de forma considerable, siendo del 23.3 % en las mujeres y del 27.4 % en los varones (tabla 3.4.2). Esta disminución tan significativa se debe a la exclusión en esta nueva definición de los pacientes con DM tipo 2 y de aquéllos que hayan padecido cualquier evento cardiovascular, siendo estas dos enfermedades, como ya hemos comentado en páginas anteriores, las de mayor prevalencia en nuestras islas.

Hasta el momento no se ha encontrado un mecanismo fisiopatológico común que pueda llegar a explicar cómo las diferentes alteraciones metabólicas presentes en el SM se relacionan entre sí en un mismo individuo, lo cual ha llegado a plantear dudas sobre su utilidad clínica por parte de algunas sociedades científicas.[146,147]

Las similitudes y diferencias del SM con la RI en nuestra población ya fueron abordadas en otra tesis doctoral "Prevalencia y caracterización bioquímica del Síndrome Metabólico en Canarias" (Dra. Noelia Fernández Ramos) de nuestro mismo grupo de trabajo.[139] No serán incluídas en el presente trabajo. Únicamente destacar como dato de interés para la presente tesis doctoral, que tan sólo el 36.0 % de las mujeres y el 32.0 % de los varones con SM-ATP III presentaban RI determinada como un percentil del índice HOMA mayor o igual a 75. Por tanto, no todos los individuos con SM presentan RI. Tras estos resultados publicados, parece claro que los criterios de SM no identifican a individuos con RI en nuestra población; no explica en su totalidad el mecanismo fisiopatológico. Si bien la RI parece tener un papel asociado a la patogénesis del SM, existen otros factores ambientales y genéticos que también participan en la aparición de las alteraciones metabólicas que forman parte del síndrome.

4.4. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL ESTILO DE VIDA

Los factores de estilo de vida que hemos analizado en este trabajo son el consumo de tabaco y alcohol, actividad física y adherencia a la dieta mediterránea .

La prevalencia de tabaquismo en nuestra población es mayor en los varones, el 31.2 % frente al 21.4 % de las mujeres fumadoras, no observándose grandes diferencias respecto a otras comunidades autónomas (tabla 3.5.1).[172]

Un alto porcentaje de las mujeres se define abstemia (70.0%), mientras que el 35.9 % de los varones afirma tener un consumo excesivo de alcohol (> de 30 gr /día) (tabla 3.5.2). Estas cifras pueden llegar a explicar las cifras elevadas de dislipemia aterogénica entre los varones (TG séricos elevados y disminución de partículas HDLc).

Además del consumo de tabaco y alcohol, el sedentarismo es uno de los principales factores de riesgo para las enfermedades de mayor prevalencia, la DM tipo 2 y las ECV. Sin embargo, a pesar de su sencillez intuitiva, no se ha consensuado un concepto unánime de sedentarismo. En nuestra población, con cualquiera de las definiciones utilizadas (Bernstein [160] y la del propio grupo CDC [161]), el sedentarismo en las mujeres se sitúa en torno al 70 % (66.5 % según la definición de Bernstein y 67.6 % según CDC). Sin embargo, en los varones, el sedentarismo se acerca al 40 % con ambas definiciones (tabla 3.5.3). La prevalencia de sedentarismo declarada por las mujeres canarias es similar a la descrita por las mujeres de España y otros países europeos, sin embargo sí existen diferencias respecto al sedentarismo en los varones.[172]

Respecto a la adherencia a la dieta mediterránea, [166] la población canaria muestra un buena adherencia a este patrón, sin diferencias significativas entre mujeres y hombres (tabla 3.5.4).

4.5. ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina (RI) es una situación patológica que evoluciona desde un metabolismo normal de los hidratos de carbono a prediabetes y, posteriormente, al desarrollo de DM tipo 2.[7,86] Su hiperinsulinemia compensatoria tiene un efecto tóxico per se (tabla 1) que induce hipertensión , liberación de ácidos grasos libres (AGL) y lesión endotelial, todos ellos factores predisponentes de la aterosclerosis.[17,80] Es por ello que la RI se ha determinado como un factor de riesgo independiente de DM tipo 2 y de ECV, [5-10,16] además de poder contribuir al desarrollo de otras enfermedades, como el síndrome de ovario poliquístico, apnea obstructiva del sueño, esteatosis hepática, etc. [17]

La RI es difícil de medir en la población general. Se han desarrollado diferentes métodos, algunos directos y otros indirectos, para determinarla. La técnica de referencia es el "clamp euglucémico hiperinsulinémico" que permite una estimación directa de la utilización de los depósitos de glucosa a una determinada concentración de insulina en un estado de equilibrio. [87,88] Pero es una técnica laboriosa y costosa, por lo que carece de utilidad en los estudios epidemiológicos y en la práctica clínica. Por ello se han diseñado otros métodos indirectos, como el índice HOMA (Homeostasis model assesment) para su medición. Este índice realiza una estimación de la sensibilidad a la insulina y de la función de las células beta pancreáticas a partir de las concentraciones plasmáticas en ayunas de glucosa e insulina (o péptido C, en cuyo caso se denomina HOMA-2 y que es el que hemos empleado en nuestro estudio) a través de modelos matemáticos.[93,94] Debido a su sencillez es ampliamente utilizada en estudios epidemiológicos, además de considerarse válida al presentar muy buena correlación con la técnica de referencia. Una de sus limitaciones más importantes es que, hasta el momento, no se ha establecido un punto de corte común a partir del cual considerar a un sujeto como resistente o no a la insulina. Al ser la RI una variable continua y existir diferencias entre poblaciones, es difícil comparar directamente los valores obtenidos para el HOMA entre distintos estudios.[100]

En la mayoría de los estudios poblacionales se utiliza para la determinación de la RI la definición propuesta por la OMS,cifra de HOMA que supera el cuartil superior del total de los pacientes no diabéticos ni intolerantes a la glucosa (HOMA = 2.9). [74,101,102] Sin embargo, *Ascano et al* [103] han propuesto el valor de 3.8 del HOMA como punto de corte para la población española. Este valor se obtuvo como el percentil 90 de una población de 344 individuos no diabéticos y sin características clínicas de RI. No ha sido validado respecto a la técnica de referencia ni a su capacidad para describir dicho estado fisiológico. Otros autores, como *Rojo-Martínez et al* [104] proponen como valor medio del HOMA-IR en el sur de España el de 1,7 ± 1,5, incrementándose estos valores al alterarse la tolerancia a la glucosa.

Ante la inexistencia de un punto de corte validado para todas las poblaciones, en este estudio hemos empleado el percentil 75 para diferenciar a individuos con RI, cuyo valor, en nuestra población canaria, corresponde a 5.70 en las mujeres y a 6.50 en los varones.

Sin embargo, a pesar de la sencillez para la determinación del HOMA-2 y su validez en estudios epidemiológicos, no está disponible en el ámbito de la Atención Primaria. Para el médico de familia sería útil disponer de medios y herramientas para identificar a los pacientes con RI y así poder catalogarlos como "población diana", ya que conocer de forma precoz qué pacientes están en riesgo de desarrollar DM tipo 2 y padecer ECV puede permitir seleccionarlas para reforzar intervenciones precoces, dirigidas fundamentalmente a los cambios en el estilo de vida.

Por ello se han propuesto otras mediciones para la estimación de forma indirecta de la RI, validadas y con buena correlación con el índice HOMA, como son los TG séricos, [119] la razón TG / HDLc [116-120]

y, más recientemente, el Índice Díaz-González (IDG). [122] Todas ellas son de fácil acceso en el primer nivel asistencial y de gran utilidad en la práctica clínica diaria.

La prevalencia de RI en nuestra población varía notablemente según el indicador de RI que utilicemos, mostrando, además, importantes diferencias entre sexos (tabla 3.6.3). La prevalencia de RI - TG séricos es del 25.8 % en las mujeres y del 41.4 % en los varones. Porcentajes similares encontramos según RI – TG/HDLc, 20.0 % en las mujeres y 40.8 % en los varones. Según el IDG, la prevalencia de RI es del 31.9 % en las mujeres y del 45.9 % de los varones. Lógicamente el HOMA2, nos da que el 25 % de las mujeres y de los varones son resistentes a la insulina puesto que el punto de corte empleado para ambos sexos corresponde al percentil 75 del HOMA2.

Es lógico encontrar que los varones sean más resistentes a la insulina según los TG séricos y la razón TG / HDLc dado que la hipertrigliceridemia es más frecuente en ellos, al mismo tiempo que tienen niveles de HDLc inferiores a las mujeres.

El IDG es un índice de riesgo individual de RI propuesto por Díaz-González (tras un estudio epidemiológico en población asturiana) compuesto por cuatro variables: IMC, glucemia, HDLc y presión arterial diastólica (PAD).[122] El aumento de la prevalencia de RI - IDG de más de 10 puntos en las mujeres (31.9 %), a pesar de mantener porcentajes similares en los varones (45.9 %) respecto a otros estimadores se debe, fundamentalmente, a los componentes de su propia definición. En nuestra población canaria destaca la elevada prevalencia de obesidad y DM tipo 2 respecto a otras comunidades autónomas, factores fundamentales para esperar una elevada prevalencia de RI según este estimador.

La prevalencia de RI en nuestras Islas es una de las más altas de la población española, lo que era esperable, ya que Canarias es una de las comunidades autónomas con mayor prevalencia de DM tipo 2 y ECV, sobre todo cardiopatía e ictus isquémico, principales consecuencias clínicas de la aterosclerosis. Si comparamos nuestros resultados con estudios europeos y americanos se evidencian diferencias importantes en cuanto a prevalencia de RI, hecho, probablemente debido a las posibles diferencias entre poblaciones. [99,103-105,119,122,127,149,152,176,177] La mayoría de los estudios utilizan el índice HOMA como estimador de RI y, debido a la inexistencia de un punto de corte común validado, dificulta comparar directamente los valores obtenidos entre diferentes estudios.

Los cuatro estimadores de RI analizados aumentan progresivamente con la edad (tablas 3.6.4 y 3.6.5). En las mujeres, el grupo de mayor rango de edad estudiado (65-75 años) alcanza los valores máximos. En los varones, los valores máximos se presentan entre los 45-64 años de edad, probablemente al ser esta edad en la que mayor prevalencia de obesidad abdominal, dislipemia aterogénica e hipertensión arterial existe. En las mujeres los datos pueden coincidir con el papel que juega la menopausia como factor de riesgo cardiovascular. Los cambios hormonales que se producen durante la menopausia implican un incremento en la alteración del metabolismo de los lípidos y carbohidratos, así como un incremento de la obesidad abdominal.

4.6. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA CON LA OBESIDAD, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DISLIPEMIA

Desde que contamos con el concepto de RI se ha afirmado que es sinónimo de obesidad y que está relacionada con múltiples alteraciones metabólicas (tabla 1) que juegan un papel muy importante en la aterosclerosis y desarrollo de DM tipo 2. [8,9,17,80] Sin embargo, no todos los sujetos con sobrepeso

y obesos son resistentes a la insulina. Por lo tanto, es importante poder determinar qué proporción de la población presenta todas aquellas alteraciones metabólicas que sí están relacionadas con el defecto de la acción de la insulina [7,84] y que se beneficiarían de estrategias de prevención para evitar el desarrollo de DM y ECV.

La obesidad se ha venido cuantificando desde hace décadas con el IMC, aceptado universalmente por la comunidad científica. Sin embargo, la obesidad es una enfermedad muy heterogénea. La práctica clínica diaria muestra que algunos pacientes obesos, a pesar de su marcado exceso de peso, se mantienen libre de comorbilidades, mientras que otros, con un menor exceso de peso presentan múltiples factores de riesgo cardiovascular y/o están ya diagnosticados de DM tipo 2 o han padecido ECV. Podemos afirmar que el aumento de riesgo que presentan los individuos obesos no es sólo como consecuencia del exceso de peso, sino de la distribución de la grasa corporal. Los pacientes con obesidad abdominal tienen una morbimortalidad cardiovascular mayor, por lo tanto, la ubicación anatómica y las características fisiológicas de la adiposidad abdominal parecen ser claves para el desarrollo del mayor riesgo cardiovascular [46,54] debido a la nueva concepción del tejido adiposo como "órgano endocrino" [26,71,72] y la importancia de la RI en el desarrollo de la aterosclerosis. [11,13,16] Es por ello que consideramos importante la necesidad de promover desde el ámbito de la Atención Primaria la utilización de otras mediciones antropométricas, sencillas y de gran utilidad, que sí miden la obesidad abdominal, como es el PA, la RAP y la RAE.

En nuestra población canaria, la prevalencia de obesidad entre los resistentes a la insulina varía notablemente según la medición antropométrica escogida para definir la obesidad, ya sea el IMC, RAE o RAP (tabla 3.7.1) y el estimador de RI que utilicemos (TG séricos, TG / HDLc, IDG o índice HOMA).

Si definimos la obesidad según el IMC, la prevalencia de sobrepeso / obesidad entre resistentes a la insulina muestra diferencias según el sexo. Las mujeres con RI estimada en función de los TG séricos o TG / HDLc son más obesas (IMC ≥ 30 Kg/m^2) que los varones, predominando en ellos el sobrepeso (IMC 25 – 29.99 Kg/m^2). Entre el 45 y 49 % de las mujeres resistentes a la insulina son obesas, mientras que el 47 % de los varones con RI tienen sobrepeso. Sin embargo, estos datos varían si estimamos la RI según el IDG. Entre las mujeres con RI, el 70.9 % son obesas y el 25.9 % tienen sobrepeso; los varones con RI, el 52.3 % son obesos, y el 41.6 % tienen sobrepeso. Estos porcentajes de obesidad entre los resistentes a la insulina aumentan respecto a otros estimadores de RI debido a que el IMC es una medición antropométrica incluida en la propia definición del IDG. Según el índice HOMA, aproximadamente el 50 % de los resistentes a la insulina son obesos, siendo más elevado en las mujeres que en los varones (56.6 % frente a 49.9 %).

Si definimos la obesidad abdominal según la RAE (≥ 0.55 en ambos sexos), la prevalencia de sujetos obesos entre resistentes a la insulina varía de forma considerable respecto a los resultados obtenidos según IMC (Tabla 3.7.2). Los sujetos con RI, independientemente del estimador que utilicemos, tienen en este caso más obesidad abdominal que los que no son resistentes a la insulina, siendo, además, la obesidad abdominal más frecuente entre las mujeres. Más de las 2/3 partes de los resistentes a la insulina tienen obesidad abdominal, salvo si optamos por la estimación de la RI con el IDG, que aumenta de forma considerable, el 90.5 % de las mujeres y el 83.4 % de los varones con RI tienen obesidad abdominal, lo cual se debe a la inclusión de una medida antropométrica en su propia definición, como ocurría anteriormente.

Estos hallazgos de mayor obesidad abdominal entre los resistentes a la insulina eran de prever debido a que los pacientes con obesidad central tienen tendencia a presentar hipertrigliceridemia y

concentraciones bajas de HDLc (ambos marcadores bioquímicos aceptados como estimadores de RI). Además, los pacientes con obesidad abdominal presentan un trastorno en el almacenamiento y movilización de los AGL. La liberación de AGL procede de la lipólisis de las lipoproteínas ricas en TG y de la lipólisis de los TG almacenados en el tejido adiposo. Los AGL captados se reesterifican en tejido adiposo e hígado o sufren oxidación en el músculo, corazón, hígado y otros tejidos sensibles a la insulina. Por otro lado, la insulina es capaz de inhibir la lipólisis del tejido adiposo, por lo que un defecto en la utilización de insulina podría estimular esta lipólisis y aumentar a su vez la liberación de AGL hacia el torrente sanguíneo. Los valores elevados de AGL disminuyen la sensibilidad a la insulina en el hígado y el tejido muscular provocando hiperglucemia, además de que son capaces de estimular la neoglucogénesis e inhibir el catabolismo de la insulina, mecanismos que, a la larga, van a inducir a un estado de hiperinsulinemia, hiperglucemia y dislipemia.[26,178,179]

La obesidad abdominal también la hemos definido según la RAP (≥ 0.9 en mujeres y ≥ 1 en varones). La obesidad abdomino / pélvica (A/P) entre los resistentes a la insulina disminuye de forma considerable respecto a las prevalencias según la RAE (tabla 3.7.3), aunque mantiene cifras similares a las obtenidas según el IMC. Como ha ocurrido hasta ahora, es más frecuente la obesidad A/P entre las mujeres resistentes a la insulina que los varones.

El estudio de correlaciones parciales que realizamos entre los indicadores de RI utilizados en nuestro estudio y los parámetros antropométricos característicos de la obesidad, ajustadas por edad, nos muestra que, tanto en las mujeres como en los varones, existe una correlación débil, pero significativa de los TG séricos, la ratio TG / HDLc y el HOMA2 con la mayoría de las variables antropométricas (IMC, RAE, RAP, cintura abdominal y pelviana). Sin embargo, el IDG presentas correlaciones más fuertes, debido a la inclusión del IMC en su propia definición (tablas 3.7.4 y 3.7.5).

Por lo tanto, independientemente como definamos la obesidad, no todos los sujetos resistentes a la insulina son obesos. Aunque la obesidad, y en su defecto y con mayor relevancia clínica, la adiposidad, esté muy relacionada con la RI, deben existir otros factores genéticos y/o ambientales que estén implicados en la aparición de la RI en estos individuos.

Otro factor de riesgo cardiovascular relacionado con la RI es la HTA. Numerosas publicaciones actuales sugieren que la RI y su hiperinsulinemia compensatoria pueden contribuir a la patogénesis de la HTA. [80,180] Sin embargo, las relaciones entre la RI y la HTA son bastante complejas, presentando mucha variabilidad, sobre todo respecto a edad, sexo y grupo étnico. A pesar de que hay autores que defienden esta hipótesis, dista de estar universalmente demostrado que en la HTA, enfermedad poligénica y de etiología multifactorial, la RI contribuya sustancialmente a su patogenia.

En nuestra población, aproximadamente el 50 % de los resistentes a la insulina son hipertensos, no existiendo diferencias significativas entre ambos sexos y el indicador de RI que utilicemos, salvo si optamos por el IDG, para tal estimación, que la prevalencia de hipertensos entre los resistentes a la insulina aumenta al 62.5 % en mujeres y varones. Este aumento respecto al resto de los índices de RI se debe a que la PAD está incluida en la propia definición del IDG (tabla 3.7.6).

Por último, en los sujetos con RI las alteraciones lipídicas más comunes son: un aumento de los valores de VLDL – TG y de su composición cualitativa, aumento de los valores de VLDL – Apo B, descenso de las concentraciones de HDLc, elevación de los AGL o no esterificados y la presencia de partículas “pequeñas y densas” de LDLc. Todos estos factores componen lo que en la literatura científica se conoce como “dislipemia aterogénica”. Estas alteraciones en el perfil lipídico por la RI agravan esta situación, fundamentalmente debido a que las concentraciones elevadas de AGL no esterificados disminuyen la captación de glucosa por el músculo esquelético y aumentan el depósito intracelular (en

músculo, islotes de Langerhans, etc) de TG, lo que empeora el estado de RI. Este efecto lipotóxico de la RI puede darse incluso en ausencia de intolerancia a la glucosa.[17,178,179]

En nuestra cohorte, consideramos que cumplían el criterio de dislipemia aquellos individuos que habían sido diagnosticados previamente por su médico de familia, si estaban en tratamiento hipolipemiante con dieta o tratamiento farmacológico, o que presentaran cifras séricas en ayunas de CT ≥ 250 mg/dl o LDLc ≥ 160 mg/dl. No incluimos en este criterio ni a los TG séricos ni a HDLc, debido a que estas variables han sido incluidas como indicadores de RI. Independientemente del índice de RI que utilicemos, la prevalencia de dislipemia entre los resistentes a la insulina no supera el 30 % (tablas 3.7.7 y 3.7.8), siendo más prevalente en las mujeres. Como excepción destacar que si optamos por índice HOMA2, estas cifras no alcanzan el 20 % en ambos sexos. Probablemente, estas cifras tan bajas de prevalencias de dislipemia entre los resistentes a la insulina sean las más aproximadas a la realidad si tenemos en cuenta que el HOMA2 es el único de los indicadores de RI empleados que no contiene mediciones de lípidos en su composición.

Después del análisis de la relación entre la RI con la obesidad, HTA y dislipemia, podemos concluir que, en nuestra población canaria, los individuos con RI tienen sobrepeso / obesidad, siendo más frecuente tanto la obesidad general como la abdominal entre las mujeres, sin menospreciar que un porcentaje importante de resistentes a la insulina, tanto en mujeres como en varones, tienen un peso ideal. Aproximadamente el 50 % de los resistentes a la insulina son hipertensos, y menos del 30 % tienen dislipemia, sin variaciones importantes entre mujeres y varones.

Resultados similares a los expuestos se han encontrado en los pocos estudios poblacionales españoles publicados en la literatura científica en relación a la RI. Un estudio realizado en el Área Básica de Salud del Raval Sud, en el centro de Barcelona, encontró que la prevalencia de RI (definida si HOMA es ≥ 3.8) era del 51.4 % sin diferencias entre ambos sexos.[181] En sus pacientes con RI se detectaron más casos de dislipemia, con una mayor concentración plasmática de TG y menor de HDLc, sin diferencias significativas entre los resistentes y no resistentes a la insulina entre los valores de CT y LDLc; el 45 % de los resistentes a la insulina eran hipertensos y en el grupo con RI se apreciaron valores significativamente superiores en parámetros antropométricos de obesidad, como el peso, IMC, PA y RAE.

Díaz-González, el mismo creador del IDG, en una de sus publicaciones afirma que la prevalencia de RI en una población adscrita al consultorio de Colloto, en Oviedo, Asturias, es del 25.2 % (HOMA ≥ 2.9).[149] Los individuos resistentes a la insulina son más obesos, más hipertensos y con más alteraciones en el metabolismo lipídico (hipertrigliceridemia y disminución del HDLc) que los no resistentes a la insulina, sin variaciones en los niveles de CT y LDLc entre los dos grupos.

Si mencionamos algunos estudios americanos, McLaughlin et al [119] , en una de sus múltiples publicaciones en relación a la RI y la obesidad, resaltan que los sistemas sanitarios no están preparados para hacer frente a la epidemia de la obesidad e iniciar un esfuerzo intensivo para promover cambios en los estilos de vida de más de un tercio de la población. En sus últimos resultados, sólo la mitad de los pacientes obesos son resistentes a la insulina, por tanto, si todos los pacientes obesos perdieran peso, tan sólo la mitad tendría una mejora relevante de la sensibilidad de la insulina. Estos pacientes con sobrepeso u obesidad y con RI serían la población diana donde mayores ventajas se obtendrían (menor riesgo de desarrollo de DM tipo 2 y de ECV). Estos sujetos resistentes a la insulina se caracterizan además por presentar TG séricos elevados, descenso de HDLc y mantener niveles de CT y LDLc similares a los no resistentes a la insulina. Conclusiones similares expone Reaven en algunas de sus últimas publicaciones. [17,82]

4.7. ANÁLISIS DE LOS PRINCIPALES FACTORES DE ESTILO DE VIDA ASOCIADOS A LA RESISTENCIA A LA INSULINA

El tabaquismo, un consumo excesivo de alcohol, el sedentarismo y la pobre adherencia a la dieta mediterránea, son los principales factores de estilo de vida modificables capaces de incrementar el riesgo de ECV. Dado que la RI se ha considerado un factor independiente de riesgo de eventos cardiovasculares, nos parece interesante conocer cómo varían estos factores entre los sujetos con o sin resistencia a la insulina.

Independientemente del índice que utilicemos para estimar la RI, no existen variaciones significativas entre los resistentes y no resistentes a la insulina y el consumo de tabaco (tabla 3.8.1) y alcohol (tabla 3.8.2). Los varones con RI son más fumadores que las mujeres resistentes a la insulina, pero este porcentaje se mantiene similar entre los no resistentes a la insulina. El consumo de alcohol es más frecuente en varones que en mujeres, sin encontrar diferencias entre los sujetos que son o no resistentes a la insulina; se observan porcentajes similares con cada uno de los cuatro estimadores de RI.

El sedentarismo es un factor de riesgo muy prevalente en nuestra población canaria, siendo las mujeres más sedentarias que los varones. No existen diferencias significativas entre los sujetos con o sin RI y el sedentarismo, con cualquiera de los índices, por lo que se mantiene porcentajes similares en los dos grupos y ambos sexos (tabla 3.8.3).

Finalmente, la RI tal y como la hemos medido, no se asocia con la adherencia a la dieta mediterránea. No existen diferencias respecto al patrón dietético de la población general y la población con RI.

4.8. ANÁLISIS MULTIVARIADO. RELACIÓN DE LAS MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS DE OBESIDAD CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA

El concepto de RI, como ya hemos expuesto en páginas anteriores, está relacionado con la obesidad y con múltiples alteraciones metabólicas comunes (tabla 1) que juegan un papel muy importante en la aterosclerosis y desarrollo de DM tipo 2,[17] aunque no todos los sujetos con sobrepeso y obesos son resistentes a la insulina. [81,82] Conocido el problema de salud pública que representa en la actualidad, tanto la obesidad como la DM tipo 2, y el papel que desempeña la RI en ellas, será un reto para el médico de familia el poder determinar qué proporción de la población con obesidad presenta RI, pudiendo beneficiarse, así, de estrategias de prevención, dirigidas principalmente al esfuerzo intensivo para promover cambios en los estilos de vida.

La obesidad puede causar aterosclerosis coronaria a través de mecanismos bien descritos (DM, HTA, dislipemia), sin embargo, la evidencia reciente ha demostrado que la asociación entre obesidad y ECV podría incluir muchos otros factores, como son la inflamación subclínica, activación neurohormonal con aumento del tono simpático, aumento de las concentraciones de leptina e insulina, un intercambio aumentado de AGL, etc, todos ellos situaciones capaces de provocar RI.[178,179]

Son numerosos los métodos que se han utilizado para medir la obesidad y, de una forma más específica, la distribución de la grasa corporal. En la práctica clínica es necesario disponer de métodos sencillos que ayuden a determinar, de la forma más fiable posible, la cantidad de grasa visceral y así poder identificar a individuos con mayor riesgo. La antropometría es un método barato y accesible a nivel clínico. El IMC ha sido utilizado durante mucho tiempo como referente para diagnosticar y clasifi-

car la obesidad, [48-50] sin embargo, no permite cuantificar la grasa abdominal, que es la asociada con un mayor riesgo cardiovascular. Por esta razón hemos incluido en nuestro estudio, además de la medición del IMC para definir la obesidad, otros índices antropométricos que sí miden la obesidad central, como son la RAE y la RAP.[57-59]

Debido a la fuerte asociación existente entre obesidad y RI, nos hemos propuesto con este análisis multivariado conocer qué indicador de obesidad (IMC, RAE y RAP) se asocia con mayor fuerza a la RI, medida con los cuatro estimadores que hemos utilizado en este estudio (TG séricos, ratio TG / HDLc, IDG y HOMA-2).

Cuando se ajustan los indicadores antropométricos de obesidad por edad y sexo, y tomando como variable dependiente los TG séricos ≥ 130 mg/dl como estimador de RI (tablas 3.9.A.1 – 3.9.A.3), queda claro que la obesidad, medida según IMC, es el factor que se asocia con más fuerza a la RI (OR 3.737, $IC_{95\%}$ 3.202 – 4.361) seguido de la RAE (OR 2.841, $IC_{95\%}$ (2.512 – 3.214). Ambos indicadores son superiores a la RAP (OR 1.740, $IC_{95\%}$ (1.530 – 1.980), que cada vez está cayendo más en desuso. Se aprecia también que la obesidad abdominal según la RAE se asocia con mayor fuerza a la RI que el sobrepeso (OR 2.216, $IC_{95\%}$ (1.914 – 2.567).

Si se toma como variable dependiente la ratio TG / HDLc ≥ 3 como estimador de RI y se ajustan por edad y sexo los índices antropométricos de obesidad (tablas 3.9.A.4 – 3.9.A.6), la obesidad según IMC es la que se asocia con mayor fuerza a la RI (OR 4.438, $IC_{95\%}$ 3.762 – 5.235). Al mismo tiempo se confirma que la RAE es más potente (OR 3.334, $IC_{95\%}$ 2.926 – 3.799) que el sobrepeso (OR 2.566, $IC_{95\%}$ 2.193 – 3.002) en su asociación con la RI.

Cuando la RI se midió según el IDG y se tomó el IMC y se ajustó por edad y sexo (tabla 3.9.A.7), el modelo mostró un riesgo multiplicado por 75 de RI (OR 75.293, $IC_{95\%}$ 59.328 – 95.553). Este modelo logístico carece de validez, ya que el IMC está incluido en la propia definición del IDG, pero lo hemos mantenido en la descripción de los resultados para seguir una secuencia metodológica. La RAE en cambio se asocia con una fuerza considerable (OR 12.320, $IC_{95\%}$ 10.681 – 14.211) con la RI medida según el IDG (tabla 3.9.A.8). Al no estar incluida en la definición del IDG, está claro que la RAE es el marcador antropométrico ideal para aproximarse a la RI cuando ésta se quiera medir con el IDG.

Finalmente, si analizamos los modelos logísticos que toman el HOMA-2 como variable dependiente (tablas 3.9.A.10 – 3.9.A.12), la obesidad según IMC se asocia con una fuerza muy importante a destacar, el IMC ≥ 30 multiplica por 8 el riesgo de RI (OR 8.156, $IC_{95\%}$ 6.766 – 9.832). La RAE demuestra también su fuerte asociación con la RI (OR 5.182, $IC_{95\%}$ 4.480 – 5.995), con mayor fuerza que el sobrepeso (OR 2.993, $IC_{95\%}$ 2.483 – 3.608). La RAP, nuevamente, pierde fuerza respecto a los otros índices antropométricos de obesidad (OR 1.897, $IC_{95\%}$ 1.663 – 2.164).

Por consiguiente, existe una clara relación entre las diferentes medidas antropométricas de obesidad y la presencia de RI en la población canaria analizada. Se demuestra en cada uno de los modelos logísticos que se describen, salvo los que incluyen como variable dependiente el IDG, que quedan excluidos por carecer de validez, la fuerte asociación de la obesidad medida por IMC con la RI, sobre todo con el HOMA2, que supone un riesgo muy severo de RI. Se aprecia, además, el potencial de la RAE y su asociación con la RI, siendo más potente, incluso, que el sobrepeso. Debemos tener en cuenta que estamos manejando el IMC con un punto de corte alto, el equivalente a obesidad (≥ 30 Kg/m^2), en tanto que cuando hablamos de RAE en este trabajo lo hacemos para referirnos al punto de corte mínimo (0.55) que separaría a los sujetos antropométricamente “saludables” de los que tienen algún grado de obesidad. En nuestro estudio comprobamos que, aisladamente, la RAP no predice tan bien la RI como otras medidas antropométricas.

Estos datos concuerdan con la ya demostrada relación entre la obesidad y la RI.[82,83,182] Aún así, el problema que encontramos a la hora de realizar comparaciones con otros estudios es la diferencia entre las poblaciones estudiadas (sobre todo diferencias étnicas en la relación entre obesidad abdominal y otros factores de riesgo) y el estimador de RI utilizado. La mayoría de las publicaciones nacionales e internacionales revisadas utilizan como estimador de RI el HOMA-2, que presenta una fuerte correlación con la técnica estándar, el "clamp euglucémico hiperinsulinémico". Aún así, no existe un punto de corte común establecido, de ahí la dificultad para poder comparar con otros estudios epidemiológicos. [85,103,105,149,176,181,183,184]

4.9. ANÁLISIS MULTIVARIADO DE LOS DETERMINANTES DE LA PREVALENCIA DE RI

En este análisis multivariado se estudió la influencia de las principales variables incluidas en el estudio, previamente analizadas por separado en el correspondiente análisis bivariado, en la RI. Se excluye en estos modelos logísticos la RAP ya que se demostró, en los análisis multivariados que sólo ajustaron por edad y sexo, su pobre asociación con la RI. De tal manera que, centrándonos en los dos indicadores antropométricos de obesidad que se asocian con mayor fuerza a la RI (IMC y RAE), e incluyendo en el análisis por las restantes variables consideradas en el estudio, se ajustaron 14 modelos de regresión logística (3.9.B.1 – 3.9.B.14) para valorar la asociación de estas variables con la RI (estimada con cada uno de los indicadores de RI utilizados en el estudio).

En los modelos logísticos 1 (tabla 3.9.B.1) y 2 (tabla 3.9.B.2) se toman como variable dependiente los TG séricos como estimador de RI. No se incluyen variables relacionadas con los lípidos dado que el propio indicador de RI los incluye. La única diferencia entre ellos es la exclusión de la variable DM en el modelo 2. Las variables significativas encontradas en el **modelo 1**, y por tanto, asociadas a un mayor riesgo de RI son:

- **Sexo**: el varón tiene más riesgo de RI que la mujer; previsible debido a que gran parte de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (HTA, dislipemia, DM tipo 2 y tabaquismo) y en mayor o menor medida relacionados con la RI son más prevalentes en el varón.

- **Edad**: a mayor edad, más riesgo de RI. Puede observarse en nuestros resultados (tablas 3.6.4 y 3.6.5) como existe una tendencia creciente de mayor RI conforme aumenta la edad, salvo en el grupo de varones mayores de 65 años, en el que paradójicamente disminuye.

- **Obesidad**: la obesidad medida según IMC es el factor de riesgo que con más fuerza se asocia a la RI (OR 3.264, $IC_{95\%}$ (2.774 – 3.841), seguido del sobrepeso. El sobrepeso tiene el doble de riesgo que el peso ideal (OR 2.153, $IC_{95\%}$ (1.852 – 2.502). Esta relación de la obesidad / sobrepeso, y su fuerte asociación con la RI era previsible, después del análisis bivariado y multivariado expuesto en páginas anteriores.

- **Tabaquismo**: el ser fumador se asocia a la RI (OR 1.548, $IC_{95\%}$ (1.358 – 1.765). El tabaquismo es uno de los factores de riesgo más determinantes de la enfermedad aterosclerótica. [185] En los últimos años, varios publicaciones científicas defienden que el fumar agrava la RI.[186-189] Este aumento

de la RI se ha objetivado incluso cuando los modelos de regresión logística realizados se ajustaron por variables que podían llegar a ser factores de confusión (IMC, RAE, PAS).

Los efectos nocivos del tabaquismo relacionados con la RI se debe, fundamentalmente, a la activación del sistema nervioso simpático y a un aumento de las catecolaminas circulantes, influenciado por la nicotina. Estas catecolaminas liberadas son potentes antagonistas de la acción de la insulina, motivo por el cual muchos autores defienden que el tabaquismo está vinculado a la RI. [190,191] Así mismo, *Hellerstein et al* demostraron que el tabaquismo favorece, además, la liberación de AGL, debido a un incremento de la lipólisis inducida por estas catecolaminas, contribuyendo, de forma importante, a un mayor grado de RI. [192] Algunos estudios defienden, además, que el cese del fumar puede disminuir la RI y, en aquellos estudios en los cuales no se pudo demostrar este efecto beneficioso muy probablemente fuera debido al incremento ponderal que, por normal general, acompaña la deshabituación tabáquica. Por otro lado, diferentes autores defienden que la RI tras el cese del hábito tabáquico se encuentra fuertemente asociada con el grado de obesidad, y además, el incremento de la PAD, niveles séricos de LDLc y TG y la grasa abdominal que pueden ocurrir durante ese proceso, pueden constituir determinantes de mayor peso en la RI que los propios efectos directos del tabaquismo. [193-196] No nos parece correcto, por tanto, generalizar los resultados obtenidos en estudios con pacientes durante la deshabituación tabáquica sobre los efectos del tabaquismo en la RI de la población general.

- **HTA**: la HTA se asocia a un mayor riesgo de RI (OR 1.670, $IC_{95\%}$ (1.469 – 1.898). En los últimos años se ha intentado dar explicación a la posible asociación entre HTA y RI, [80,180] si bien es cierto que la RI y su hiperinsulinemia compensatoria puede contribuir a la patogénesis de la HTA. Ambas situaciones son capaces de estimular diversos fenómenos proliferativos y proaterogénicos en las células endoteliales y del músculo liso vascular provocando una disfunción endotelial con el consiguiente aumento del tono vascular e hipertensión, un aumento de la interacción entre células endoteliales y leucocitos y un estado protrombótico, todos ellos condicionantes de la aterosclerosis; de ahí la implicación de la RI en el aumento del riesgo de ECV. [5-10]

- **Frecuencia cardiaca (Fc)**: el presentar una Fc > 70 lpm se asocia con la RI. En los últimos años se presta especial interés en el control de la Fc, sobre todo en los sujetos que presentan un riesgo cardiovascular elevado, debido a su fuerte asociación con mayor riesgo de sufrir ECV, sobre todo, cardiopatía isquémica. [197] De la misma manera que la RI podría influir en la HTA, es de prever que un aumento de la Fc pueda provocar un aumento del tono vascular por activación del sistema nervioso simpático, con un aumento, a su vez, de la resistencia vascular periférica, y como consecuencia de ella, desarrollar HTA. [80,198] La asociación entre HTA y Fc es conocida desde hace algunos años y, se ha establecido que, un incremento de 10 latidos / min puede elevar hasta en 10 mmHg las cifras de PA. [199] La importancia que se viene dando a la Fc como factor de riesgo independiente va en aumento, pues es capaz de predecir tanto el desarrollo de HTA como de la mortalidad cardiovascular, aunque aún no ha sido incluida en las guías de práctica clínica. [200] Por otro lado, la Fc se asocia, no solo a la HTA, sino también a otros factores de riesgo, especialmente alteraciones metabólicas, como un incremento de glucemia basal, IMC, TG y CT. Estos hallazgos no son sorprendentes si tenemos en cuenta que una elevación de la Fc se traduce en un aumento de la actividad simpática capaz, a su vez, de provocar múltiples alteraciones metabólicas, incluida RI. [197,199,201]

- **DM**: el presentar DM se asocia con mayor riesgo de RI (OR 1.338, $IC_{95\%}$ (1.121 – 1.596). Esta asociación parece evidente si el estado de RI y su hiperinsulinemia compensatoria es condición previa al desarrollo de DM tipo 2.

Finalmente, el que un sujeto sea **activo** (que desarrolle > 30 minutos de actividad física al día, como hemos propuesto en nuestra definición [161]) protege frente a la RI. Es previsible este factor protector debido a que, por normal general, los sujetos activos, sobre todo los que realizan cualquier actividad física aeróbica, presentan mayor control de los factores de riesgo cardiovascular (sobre todo pérdida de peso y mejoría del perfil lipídico, así como control de PA) y, por consiguiente, mejoría de su estado de RI. Nuestros resultados coinciden con los publicados en relación a la asociación de la actividad física y su papel protector frente a la RI. [202-205] Aún así, creemos que son necesarios más estudios para determinar cómo la actividad física predice la RI.

Cuando excluimos la influencia de la DM en el **modelo logístico 2** y mantenemos los TG séricos como estimador de RI (tabla 3.9.B.2), desaparece la Fc como factor de riesgo asociado a RI, manteniéndose el resto de las variables con el mismo comportamiento, siendo la obesidad el principal determinante y la ausencia de sedentarismo el único factor de protección.

Los **modelos de regresión 3 y 4** (tablas 3.9.B.3 y 3.9.B.4) se describen para mantener la secuencia metodológica descrita anteriormente. En éstos se incluye como variable independiente la RAE, en sustitución del IMC, pero son modelos que no alcanzan bondad de ajuste y, por tanto, discutibles.

En **el modelo 5** (tabla 3.9.B.5) se incluye como variable dependiente la ratio TG / HDLc. El resto de las variables independientes coinciden con las del modelo 1. Se excluyeron también las variables relacionadas con el perfil lipídico al estar incluidas en el propio estimador de la RI. Los resultados obtenidos en este modelo coinciden con los descritos anteriormente. Son factores de riesgo y, por tanto, asociados a la RI, estimada según la ratio TG / HDLc, la edad, sexo masculino, obesidad / sobrepeso, tabaquismo, Fc, HTA y DM. En cambio, son factores protectores la actividad física y, en este caso, resulta significativo, además, el **consumo leve - moderado de alcohol**.

Desde hace décadas se aconseja el consumo moderado de alcohol como prevención cardiovascular, sobre todo el consumo de vino tinto. [162-165] Sin embargo, existen discrepancias en la literatura científica sobre el efecto beneficioso del consumo de alcohol, debido a que tiene un comportamiento ambivalente sobre el sistema cardiovascular con efectos tanto beneficiosos como nocivos. [162,163]

Existen diferentes hipótesis patogénicas para explicar la reducción del riesgo cardiovascular por el alcohol. El mecanismo más aceptado y con mayor potencial es que el alcohol incrementa los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDLc). [162] Sin embargo, este efecto protector sobre la cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares se pierde a altas dosis de alcohol (> 60 gr/día). [62,206-209] El alcohol disminuye, además, la agregación plaquetaria y los niveles de fibrinógeno, aumenta también los niveles del activador tisular del plasminógeno, potenciando, de esta manera, la actividad fibrinolítica. [162,210,211] También es conocido que el consumo moderado de alcohol puede mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo de DM. [212,213] Así mismo se ha propuesto el papel antiinflamatorio del alcohol y su potencial influencia en la función endotelial. [162,214] Destacamos dos grandes estudios epidemiológicos

de relevancia clínica, *"The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study"* [215] y *"The Bruneck Study"* [216]. Ambos estudios han demostrado el efecto beneficioso del consumo moderado de alcohol, con algunas discrepancias entre ellos. Confirman que el consumo leve – moderado de alcohol se asocia a una mejoría de la sensibilidad a la insulina con reducción del riesgo de ECV. Sin embargo, cuando se ajustan los modelos con otros posibles factores de confusión (IMC, PA) la protección del consumo de alcohol pierde fuerza. La obesidad, medida según IMC o PA, influyen negativamente en la asociación con el consumo moderado de alcohol y la sensibilidad a la insulina. Resultados similares ocurre con los pacientes hipertensos y el mal control de la HTA como consecuencia del consumo moderado de alcohol. [217] En pacientes con HTA, el nivel de evidencia actual lleva a la mayoría de las sociedades científicas a recomendar que se limite el consumo de alcohol. [218,219]

Parece evidente tras revisar la literatura científica, y sin olvidar sus efectos nocivos, que el beneficio cardiovascular del consumo moderado de alcohol generalmente está relacionado con la elevación de HDLc. Al estar incluido este marcador bioquímico en el denominador de uno de los estimadores de RI incluidos en nuestro estudio, la ratio TG / HDLc, un aumento de los niveles de HDLc conlleva a una disminución del índice y, por tanto, mejoría de la sensibilidad a la insulina. Es de prever con estos resultados que si estimamos la RI según la ratio TG / HDLc el consumo moderado de alcohol es un factor protector a considerar. Aún así hay que tener en cuenta que existen otros factores asociados al consumo de alcohol como son el tabaquismo, consumo dietético de grasas, ejercicio físico, que pueden generar confusión respecto a los efectos propiamente dependientes del consumo de alcohol sobre el sistema cardiovascular.

Si excluimos a los pacientes diabéticos (**modelo 6**, tabla 3.9.B.6) quedan retenidas las mismas variables, comportándose de la misma manera tanto los factores de riesgo como las de protección.

Los **modelos logísticos 7 y 8** (tablas 3.9.B.7 y 3.9.B.8), en los que se incluye la RAE como variable independiente, en sustitución del IMC, como ocurría con el modelo 3 y 4, no alcanzan bondad de ajuste, y, por tanto, optamos por no discutirlos dado que sus resultados pueden ser debidos al azar; se presentan para mantener una secuencia metodológica.

La tabla 3.9.B.9 recoge la descripción del **modelo nº 9**, que toma como variable dependiente el índice HOMA2. Incluye como variables independientes las mismas que los modelos anteriores, añadiendo los niveles séricos de LDLc. Introdujimos este marcador bioquímico debido a que el HOMA2 no incluye ningún elemento lipídico en su composición y nos parecía interesante el poder analizar si existe o no asociación de este marcador con la RI, estimada según el HOMA2. En este caso, las variables asociadas a un mayor riesgo de RI son la edad, Fc, HTA, DM y de forma muy significativa, considerándose el factor con mayor riesgo asociado, sin lugar a duda, a la RI estimada según HOMA2, la obesidad (OR 6.891, $IC_{95\%}$ 5.664 – 8.384). Si excluimos la influencia de la DM (modelo 10, tabla 3.9.B.10) no existe ninguna diferencia respecto al modelo anterior en relación a las variables que se asocian a un mayor riesgo de RI.

Los **modelos logísticos 11 y 12** (tablas 3.9.B.11 y 3.9.B.12) que incluyen a la RAE como variable independiente, sí alcanzan una buena bondad de ajuste y, por tanto, utilizando el HOMA2 como indicador de RI, comprobamos que la edad, así como la obesidad abdominal (RAE ≥ 0.55), Fc, HTA y DM se asocian a la RI. No se encuentran diferencias si excluimos a los pacientes diabéticos.

La **obesidad abdominal** definida según la RAE ≥ 0.55 es el factor de riesgo claramente más potente en estos dos modelos. El exceso de grasa acumulada relacionada con la obesidad abdominal es el tejido adiposo metabólicamente más activo que causa más RI, hipertrigliceridemia y disminución de los niveles de HDLc. [63,64,67-70] Los mecanismos por los que el exceso de grasa causa RI son complejos, mecanismos fisiopatológicos mediados por citoquinas y otros mediadores inflamatorios que han cobrado especial interés después de la concepción del tejido adiposo como "órgano endocrino". [26,71,72] La importante relación entre la obesidad abdominal y la RI ya ha sido descrita previamente en el primer análisis multivariado.

Para el IDG sólo se pudo ajustar dos modelos cuando se incluyó en el análisis a los sujetos con DM. Aún así, fue imposible alcanzar la bondad de ajuste en su mayoría, debido, probablemente, a que la mayor parte de los factores de riesgo que se asocian a la RI forman parte de la propia definición del IDG. En el **modelo nº 13** (tabla 3.9.B.13) se describen los factores asociados a mayor riesgo de RI: edad, tabaquismo, Fc y DM. El consumo moderado de alcohol, al igual que ocurre en modelos anteriores, es un factor protector a considerar.

Podemos afirmar, tras este conjunto de ajustes multivariados, en el que hemos incluido los cuatro estimadores de RI utilizados a los largo de este estudio, que los factores de riesgo que se asocian a la RI, independientemente del indicador que utilicemos, son la edad, consumo de tabaco, HTA, Fc, DM y, sobre todo, obesidad / sobrepeso. Sin embargo, no podemos considerar, aunque lo hayamos comprobado en algunos modelos de regresión, que la actividad física o el consumo moderado de alcohol sean factores protectores de RI ya que son variables que no aparecen asociadas a la misma cuando se ajustan los modelos con el HOMA2, entendiendo que su valor protector puede ser indirecto mediante el papel que ejercen ambas variables sobre los niveles de HDLc, parámetro incluido en la definición del IDG y de la ratio TG / HDLc. Deducciones similares han publicado autores españoles, destacando la importancia, sobre todo, del tabaquismo, la obesidad y la distribución de la grasa corporal y su asociación independiente con la RI. [220,221]

Quizás merece la pena mencionar que, aunque hayamos incluido como variable independiente la **adherencia a la dieta mediterránea**, [166] igual que ocurrió cuando realizamos el análisis bivariado, no se asocia con la RI. Sin embargo, sí existen estudios epidemiológicos en los que defienden que la dieta mediterránea, que incluye el aceite de oliva virgen en ella, rica en ácido oleico, puede reducir la RI, así como la hiperglucemia e hiperinsulinemia postprandial, disminuye la oxidación de las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y mejora la función endotelial. [222,223] Este efecto positivo en la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio de las dietas ricas en aceite de oliva se ha observado directamente correlacionado con los valores de HDLc e inversamente correlacionado con los valores de TG plasmáticos. [202,222,223]

El hecho de que uno de los principales condicionantes de la RI sea el estilo de vida, sugiere que merece la pena realizar más estudios para valorar si la dieta mediterránea mejora la sensibilidad a la insulina y evita la aparición de ECV. En la actualidad se dispone de algunos datos obtenidos de estudios de intervención dietética que muestran como la pérdida de peso en obesos, ya sea mediante dieta o asociada al ejercicio físico mejora la sensibilidad a la insulina y la función endotelial. [223] El estudio PREDIMED se trata de un gran ensayo clínico aleatorizado de intervención dietética en personas con alto riesgo cardiovascular con el objetivo principal de averiguar si la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos evita la aparición de ECV. [224] Probablemente los resultados que en un futuro pueda aportar este estudio multicéntrico ayudará a aclarar éstas y otras cuestiones.

4.10. RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE GENERA CADA UNO DE LOS INDICADORES DE RI

La Diabetes Mellitus (DM) es un importante problema de salud pública que irá incrementándose en los próximos años, fundamentalmente la DM tipo 2, si no se toman las medidas de prevención y control oportunos. Amenaza con alcanzar niveles pandémicos en el año 2030. [18] Es, sin duda, una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario, entre otras razones, por su elevada prevalencia, su elevado coste económico y el número de muertes prematuras capaz de provocar debido a sus complicaciones micro y macrovasculares. [225]

En los países industrializados la prevalencia de la DM está aumentando casi de forma exponencial. Esta tendencia es evidente en España. Los estudios realizados en la década de 1990 mostraban cifras de prevalencia de la DM tipo 2 de alrededor del 6 %, mientras que en la de 2000 han aumentado hasta el 12 – 14 %. [19] Canarias es la Comunidad Autónoma con mayor prevalencia de DM en nuestro país, seguido de Ceuta, Melilla y Andalucía. [172] Los datos publicados por nuestro grupo de trabajo CDC mostraron una prevalencia de DM tipo 2 cercana al 11 %, [22] 3 puntos superior a la media nacional. Las causas de este progresivo incremento probablemente sean la combinación del envejecimiento de la población, el descenso de la mortalidad y el incremento de la obesidad, consecuencia ésta de los importantes cambios en el estilo de vida que se han producido en prácticamente todo el mundo.

Identificar, por tanto, a los sujetos con alto riesgo de desarrollar DM es de gran importancia, ya que el control adecuado de la glucemia y los factores de riesgo cardiovascular asociados reduce sustancialmente las complicaciones de la enfermedad. Dada la posibilidad que tenemos, en el momento actual, de poder determinar la RI con métodos indirectos, como el HOMA2, y otros de mayor disponibilidad en el ámbito de la Atención Primaria y de fácil acceso para el médico de familia, como los niveles séricos de TG, la ratio TG / HDLc y el IDG, nos hemos propuesto valorar la capacidad de predicción de DM que poseen cada uno de estos indicadores de RI. Para ello hemos ajustado varios modelos de regresión de riesgos proporcionales (tablas 3.9.C.1 – 3.9.C.7), también llamados modelos de Cox, en los que la variable dependiente es el tiempo de seguimiento hasta que aparece DM. Incluimos como variables independientes varios factores de riesgo conocidos que pueden influir en el desarrollo de DM, como son la edad y el sexo, la obesidad abdominal estimada según la RAE, obesidad según IMC, HTA (se estimó como punto de corte las cifras de PAS / PAD ≥ 130 / 80 mmHg debido a que estas cifras corresponden a HTA mal controlada en pacientes con DM), historia familiar de DM paterna, ancestría canaria, GBA, así como cada uno de los estimadores de RI. La única excepción a mencionar es que en el modelo de Cox número 7, en el que el IDG es el indicador de RI, se incluyen variables independientes diferentes al resto de los modelos (consumo de alcohol y tabaco, adherencia a la dieta mediterránea y sedentarismo) debido a que la mayoría de las incluidas en los otros modelos son componentes de su propia definición.

Se describen los modelos de Cox con una secuencia metodológica cuya única variación entre ellos es la inclusión como variable independiente de cada uno de los indicadores de RI. Así mismo se repiten los modelos incluyendo y excluyendo la GBA para que esta variable no interfiera en los resultados.

En los modelos de Cox 1 y 2 (tablas 3.9.C.1 y 3.9.C.2) se incluye como estimador de RI los niveles séricos de TG ≥ 130 mg/dl. La única diferencia entre ellos es que en el modelo 2 se excluye la GBA como variable independiente. Las variables retenidas en el **modelo 1**, y, por tanto, asociadas a un ma-

yor riesgo de DM son, por orden de importancia, la GBA (RR 2.775, IC $_{95\%}$ [1.927 – 3.996]), la ancestría canaria (RR 2.415, IC $_{95\%}$ [1.334 – 4.375]) y la RAE ≥ 0.55 (RR 1.622, IC $_{95\%}$ [1.098 – 2.397]). Una historia familiar paterna de DM y la HTA también se asocian a un mayor riesgo de DM pero de forma más débil. En el **modelo 2** son significativas las mismas variables, salvo que quedan también retenidos los TG séricos. Aunque sea un indicador muy débil de riesgo de DM (RR 1.397, IC $_{95\%}$ [0.981 – 1.989]) merece la pena mencionarlo.

En los modelos 3 y 4 (tablas 3.9.C.3 y 3.9.C.4) el indicador de RI es la ratio TG / HDLc ≥ 3. En el **modelo 3** la GBA desplaza, como ocurre en los modelos anteriores, a otras variables como factores de riesgo para el desarrollo de DM. Nuevamente son factores de riesgo, sobre todo, la GBA (RR 2.635, IC $_{95\%}$ [1.832 – 3.791]) y la ancestría canaria (RR 2.432, IC $_{95\%}$ [1.343 – 4.404]), así como la historia familiar paterna de DM, HTA, RAE y la ratio TG / HDLc ≥ 3. Cuando excluimos a la GBA en el **modelo 4**, la ratio TG / HDLc predice, de forma más significativa, la DM (RR 1.503, IC $_{95\%}$ [1.046 – 2.160]), quedando retenidas, además, como factores de riesgo potenciales para la DM las mismas variables que en modelos anteriores (tabla 3.9.C.4).

Los **modelos de Cox 5 y 6** incluyen el HOMA-2 como estimador de RI (tablas 3.9.C.5 y 3.9.C.6). Una vez más, en el modelo 5 se puede observar como la GBA se convierte en el factor de riesgo más importante de DM (RR 2.772, IC $_{95\%}$ [1.924 – 3.992]) junto con la ancestría canaria (RR 2.422, IC $_{95\%}$ [1.337 – 4.386]) y, con menor potencia, la RAE (RR 1.629, IC $_{95\%}$ [1.102 – 2.408]). Al excluir la GBA el HOMA-2 queda incluido como importante predictor de DM (RR 1.755, IC $_{95\%}$ [1.221 – 2.523]) (tabla 3.9.C.6). La ancestría canaria sigue comportándose como una variable de potente fuerza de riesgo de DM (RR 2.394, IC $_{95\%}$ [1.322 – 4.333]).

Finalmente, el **modelo 7** presenta como indicador de RI el IDG. Como es de esperar, el IDG predice muy bien la DM (RR 2.615, IC $_{95\%}$ [1.817 – 3.763]) porque en su propia definición está los niveles séricos de glucemia en ayunas superior a 100 mg/dl, desplazando al resto de las variables incluidas en el modelo. La ancestría canaria, con la misma fuerza que en el resto de los modelos, se comporta como un importante factor de riesgo (RR 2.417, IC $_{95\%}$ [1.335 – 4.376]).

La GBA, por tanto, y tras los modelos de Cox presentados, es el mejor marcador predictor de DM tipo 2 en nuestra población canaria. Esta asociación no es una novedad. La GBA es conocida, desde hace décadas, como un importante factor de riesgo que predice el desarrollo de DM en diferentes grupos étnicos. [226-229] Otros factores de riesgo conocidos y asociados con el riesgo de DM es la obesidad abdominal y la RI.

La obesidad abdominal, estimada según la RAE ≥ 0.55, cuyo punto de corte ha sido validado por nuestro grupo, [69,230] presenta mayor capacidad de detección de DM tipo 2 que el IMC. Estos resultados concuerdan con los publicados por nuestro grupo de trabajo. [120] Son varios los artículos previos que también han encontrado en la RAE la mejor medición antropométrica para el riesgo de DM tipo 2, HTA, coronariopatía o, incluso, para el RCV en general. [231,232]

La RI es un importante factor predictor de DM tipo 2, por lo que parece lógico pensar que el poder identificar a los pacientes con RI y detectar de forma precoz este defecto ayudaría a prevenir las complicaciones micro y macrovasculares que la DM es capaz de provocar. El HOMA-2 es el indicador

de RI más utilizado en la mayoría de los estudios poblacionales y claramente predictor de DM tipo 2. Resultados similares obtenemos en los modelos de Cox analizados (tablas 3.9.C.5 y 3.9.C.6), aún así, en nuestros resultados, cuando incluimos la GBA en el modelo, el HOMA-2 no se retiene, lo que confirma, que la GBA es mejor predictor de DM en Canarias. [120] El HOMA-2 es un indicador que no es accesible en Atención Primaria, por ello, se han propuesto otras medidas, de fácil acceso y de mayor utilidad en la práctica clínica diaria para estimar de forma indirecta la RI, como son los TG séricos, la ratio TG / HDLc e IDG. Confirmamos como la ratio TG / HDLc ≥ 3 es un importante predictor de riesgo de DM, independientemente de la obesidad y de la GBA, mientras que los TG séricos se comportan como un indicador débil de RI. [95,98] Por otro lado, el IDG, como era de prever, predice muy bien la DM porque en su propia definición está incluida la GBA. Merece la pena señalar, en este sentido, que el IDG nos parece un concepto más cercano al síndrome metabólico que a la propia RI ya que comparten la mayoría de sus componentes.

Un hallazgo relevante que merece especial atención es el papel de la ancestría canaria en nuestra población y su potencial capacidad de predicción de DM, convirtiéndose en la segunda variable en fuerza de riesgo de DM, incluso superior a la obesidad abdominal. Resultados similares fueron publicados por el grupo CDC. [120] La ancestría canaria es un término que, en nuestro estudio, define a aquellos participantes cuyos padres y sus cuatro abuelos (maternos y paternos) nacieron en las Islas Canarias. Es decir, aquellos canarios que lo son desde hace al menos tres generaciones. Debido al potencial tan importante que presenta sobre la capacidad de predicción de DM y la elevada prevalencia de DM tipo 2 en nuestras islas, superior al resto de las comunidades autónomas, sería conveniente, en un futuro, valorar estudiar la susceptibilidad genética que pueda existir en sujetos con ancestría canaria. La importancia de la historia familiar paterna de DM como predictor de DM puede estar asociada a esta predisposición ancestral.

A pesar de haber incluido en el último modelo de Cox ajustado (tabla 3.9.C.7) variables relacionadas con el estilo de vida (consumo de alcohol y tabaco, sedentarismo y adherencia a la dieta mediterránea), ninguna de estas variables fue retenida en el modelo, y, por tanto, sin asociación al riesgo de DM. Pueden haber sido desplazadas por factores como el IMC, la GBA o HDLc, componentes todos del IDG.

El trascurso de las investigaciones realizadas en nuestras islas han puesto de manifiesto, corroborado con el estudio que se presenta en estas páginas, que la GBA, ancestría canaria, RAE y la RI, son los principales predictores de riesgo de DM tipo 2. Finalmente, creemos oportuno y, a la luz de los resultados expuestos, que se debería desarrollar e implantar, como estrategias de prevención en el ámbito de la Atención Primaria, el uso de la GBA, la RAE y la ratio TG / HDLc para identificar a sujetos con riesgo elevado de desarrollar DM tipo 2.

V. Conclusiones

Primera:

- La prevalencia de resistencia a la insulina es mayor en los varones que en las mujeres. Según el indicador empleado, los varones presentan resistencia entre el 41 % (triglicéridos ≥ 130 mg/dL o ratio triglicéridos/HDL-colesterol ≥ 3) y el 46 % (índice de Díaz-González).
- La prevalencia en las mujeres, según el índice empleado, oscila entre el 26 % (triglicéridos ≥ 130 mg/dL), 20 % (ratio triglicéridos/HDL-colesterol ≥ 3) ó 32 % (índice de Díaz-González).
- El modelo HOMA no permite calcular prevalencia puesto que la fija en un 25 % para emplear el percentil 75 como punto de corte.

Segunda:

- La obesidad, medida mediante el índice de masa corporal ≥ 30 Kg/m^2, es el factor que se asocia con más fuerza a la resistencia a la insulina, seguido de la ratio abdomen-estatura. Ambos son superiores a la ratio abdomen-pelvis como marcadores de resistencia.
- La obesidad abdominal, medida a través de la ratio abdomen-estatura, se asocia con mayor fuerza a la resistencia a la insulina que el sobrepeso.
- Al no estar incluida en la definición del índice de Díaz-González, la ratio abdomen-estatura es el marcador antropométrico ideal para aproximarse a la resistencia a la insulina cuando ésta se quiera medir con dicho índice.
- Cuando la resistencia a la insulina se establece en el percentil 75 de los valores del modelo HOMA-2, la obesidad se asocia a ella con una fuerza muy importante (OR = 8.12). La ratio abdomen-estatura muestra también una asociación fuerte (OR = 5.2), claramente superior a la alcanzada por el sobrepeso (OR = 3).

Tercera:

- Los factores de riesgo cardiovascular que se asocian a la resistencia a la insulina, independientemente del método que se utilice para medirla, son la edad, sexo, consumo de tabaco, hipertensión arterial, frecuencia cardiaca elevada y, sobre todo, obesidad (general o abdominal) y sobrepeso.
- La actividad física y el consumo moderado de alcohol se muestran como factores protectores de resistencia cuando ésta se mide con la ratio triglicéridos / HDL-colesterol.

Cuarta:

- La glucemia basal alterada es el mejor predictor de diabetes en la población canaria.
- Un hallazgo relevante, no incluido en los objetivos de la tesis, es el papel de la ancestría canaria como importante predictor de diabetes en esta población. La susceptibilidad genética que pueda existir en sujetos con ancestría canaria debe ser estudiada. La importancia de los antecedentes de diabetes familiar también muestra cierta relevancia, que debe ser analizada en contraste con la ancestría.
- La obesidad abdominal, estimada según la ratio abdomen-estatura ≥ 0.55, presenta mayor capacidad de detección de diabetes que la obesidad medida con el índice de masa corporal.
- Confirmamos que la ratio triglicéridos / HDL-colesterol ≥ 3 es un importante predictor de riesgo de diabetes, independientemente de la obesidad y de la glucemia basal alterada, mientras que los triglicéridos séricos no muestran capacidad predictora.
- Como era de prever, el índice de Díaz González predice muy bien la diabetes porque en su propia definición está incluida la glucemia basal alterada. Este índice nos parece un concepto más cercano al síndrome metabólico que a la propia resistencia ya que comparte la mayoría de sus componentes.
- El HOMA-2 es un indicador poco accesible en el ámbito de la Atención Primaria, por ello se han propuesto otras medidas de fácil acceso y de mayor utilidad en la práctica clínica diaria para estimar de forma indirecta la resistencia a la insulina. De nuestro estudio cabe deducir que, en Atención Primaria, los indicadores de resistencia a la insulina recomendables para la práctica clínica son la glucemia basal alterada, la ratio triglicéridos/ HDL-colesterol, la obesidad y la ratio abdomen-estatura.

VI. Bibliografía

1.- World Health Organization. World Health statistics, 2006. Geneva. Switzerland. Ed: World Health organization, 2006.

2.- Belahsen R, Rguibi M. Population health and mediterranean diet in southern mediterranean countries. Public Health Nutr. 2006; 9:1130-35.

3.- Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. Eur Heart J. 2008; 29:1316-26.

4.- Rodríguez F, Guallar P, Banegas JR, Gutiéreez-Fisac JL, Rey J. The association between mortality from ischaemic heart disease and mortality from leading chronic diseases. Eur Heart J. 2000; 21:1841-52.

5.- Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennet PH, Bogardus C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus: prospective study of Pima Indians. N Engl J Med. 1993; 329:1988-92.

6.- Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn R. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type 2 diabetes in the offspring of diabetic parents. Ann Intern Med. 1990; 113:909-15.

7.- Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37:1595-07.

8.- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsable for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care. 1991; 14:173-94.

9.- Howard G, O´Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R, for the IRAS investigators. Insulin sensitivity and atherosclerosis. Circulation. 1996; 93:1809-17.

10.- Banegas JR, Ruilope LM. Epidemia de enfermedades metabólicas. Una llamada de atención. Med Clin (Barc). 2003; 120:99-00.

11.- Hanley A, Williams K, Stern M, Haffner S. Homeostasis Model Assessment of insulin resistance in relation of the incidence of cardiovascular disease. The San Antonio Heart Study. Diabetes Care. 2002; 25:1177-84.

12.- Lyssenko V, Almgren P et al for the Botnia Study Group. Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset al Type 2 Diabetes. Diabetes. 2005; 54:166-74.

13.- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna R, Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: The Bruneck Study. Diabetes. 1998; 47:1643–49.
14.- Despres JP, Cartier A, Côté M, Arsenault BJ. The concept of cardiometabolic risk: brinding the fields of diabetology and cardiology. Annals of Medicine. 2008; 40: 514-23.
15.- Himswort HP. Diabetes Mellitus: Its a differentiation into insulin-sensitive and insulin insensitive types. The Lancet. 1936; 1:127-34.
16.- Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. J CLin Endocrinol Metab. 2001; 86:3574-78.
17.- Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2004; 33: 283-03.
18.- Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world –a growing challenge. N Engl J Med. 2007; 356:213-15.
19.- Goday A. Epidemiología de la diabetes mellitus y sus complicaciones no coronarias. Revista Española de Cardiología. 2002; 55:657-70.
20.- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. JAMA. 2002; 287:2570-81.
21.- Encuesta de Nutrición de Canarias, 1997-1998. Disponible en: http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/psc.htm (última consulta 31 de Julio 2012).
22.- Cabrera A, Rodríguez MC, Almeida D, Domínguez S, Aguirre A, Brito B, et al. Presentación de la cohorte “CDC de Canarias”: objetivos, diseño y resultados preliminares. Rev Esp Salud Pública. 2008; 82:519-34.
23.- Centro Nacional de Epidemiología. Disponible en: http://193.146.50.130/mapserver/Mapcons.php (última consulta 31 de Julio 2012).
24.- Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetología. 2003; 46:3-19.
25.- Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia: the current status on definition and intervention. Diabetes Medicine. 2002; 19:708-23.
26.- Roger H Unger. Reinventing Type 2 Diabetes. Pathogenesis, treatment and Prevention. JAMA. 2008; 299:1185-86.
27.- Rosen, Evan D, Spiegelman, Bruce M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. Nature. 2006; 444:847-53.
28.- Calderón A. Epidemiología, genética y mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus. Rev Esp Cardiol. 2007; 7:3-11.
29.- Kopelman PG. Obesity as a medical problema. Nature. 2000; 404:635-43.
30.- McCarthy HD. Body fat measurements in children as predictors for the metabolic syndrome: focus on waist circumference. Proc Nutr Soc. 2006; 65:385-92.
31.- Snijder MB, Van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? Int J Epidemio. 2006; 35:83-92.
32.- Mesa JL, Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Tresaco B, Carreño F, et al. Anthopometric determinants of a clustering of lipid-related metabolic risk factors in overweight and non-overweight adolescents-influence of cardiorespiratory fitness. The Avena Study. Ann Nutr Metab. 2006; 50:519-27.

33.- Ruiz JR, Rizzo NS, Ortega FB, Loit HM, Veidebaum T, Sjostrom M. Markers of insulin resistance are associated with fatness and fitness in school-aged children: the European Youth Heart Study. Diabetología. 2007; 50:1401-08.
34.- Srinivassan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. Diabetes. 2002; 51:204-09.
35.- Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of life lost due to obesity. JAMA. 2003; 289:187-93.
36.- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA. 2006; 295:1549-55.
37.- Wilson PW, D´Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med. 2002; 162:1867-72.
38.- Vasan RS, Pencina MJ, Cobain M, Freiberg MS, D´Agostino RB. Estimated risks for developing obesity in the Framingham Heart Study. Ann Int Med. 2005; 143(7):473-80.
39.- Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L et al. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. Med Clin (Barc). 2003; 120:608-12.
40.- Aranceta J, Serra Majem L, Foz-Sala M. Prevalencia de la obesidad en España. Med Clin (Barc). 2005; 125:460-66.
41.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España 2006. Disponible en: http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm (última consulta 31 de Julio 2012).
42.- Ministerio de Sanidad y Consumo. La salud en la población española en el contexto europeo y del Sistema Nacional de Salud. Indicadores de Salud 2005. Disponible en: http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/inforrecopilaciones/tabla/indicadores5.pdf (última consulta 31 de Julio 2012).
43.- Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez F. Prevalencia de obesidad en la población adulta española: 14 años de incremento continuado. Med Clin (Barc). 2005; 124:196-97.
44.- Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J. Obesidad en niños y adolescentes en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). Med Clin (Barc). 2003;121:725-32.
45.- West KM, Kalbfleisch JM. Influence of nutritional factors on prevalence of diabetes. Diabetes. 1971; 20:99-08.
46.- Klein S, Allison D, Heymsfield S, Kelley D, Leibel R, Nonas C and Khan R. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America´s Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention, NAASO, The Obesity Society, the American Society for Nutrition and the American Diabetes Association. Am J Clin Nutr. 2007; 85:1197-02.
47.- Grundy S. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2004; 33: 267-82.
48.- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA. 1999; 282:1523-29.
49.- Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M. Body weight: Implications for the prevention of coronary heart disease, stroke and diabetes mellitus in a cohort study of middle aged men. British Medical Journal. 1997; 314:1311-17.
50.- Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland. Circulation. 1996; 93:1372-79.

51.- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodríguez C, Health CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. N Engl J Med. 1999; 341:1097-05.
52.- Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. N Engl J Med. 1995; 333:677-85.
53.- Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. JAMA. 1999; 282:1530-38.
54.- Weiss R. Fat distribution and storage: how much, where, and how?. European Journal of Endocrinology. 2007; 157: S39-S45.
55.- Mamtani MR, Kulkarni HR. Predictive performance of anthropometric indexes of central obesity for the risk of type 2 diabetes. Arch Med Res. 2005; 36:581-89.
56.- Dobbelsteyn CJ, Joffres MR, MacLean DR, Flowerdew G. A comparative evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors. The Canadian Heart Health Surveys. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25:652-61.
57.- Welborn TA, Dhaliwal SS, Bennett SA. Waist-hip ratio is the dominant risk factor predicting cardiovascular death in Australia. MJA. 2003; 179:580-85.
58.- Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intra-abdominal fat. BMJ. 1996; 313:559-60.
59.- Hsieh SD, Yoshinaga H. Abdominal fat distribution and coronary heart disease risk factors in men. Waist/height ratio as a simple and useful predictor. Int J Obes Relat Metab Disord. 1995; 19: 585-89.
60.- Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. JAMA. 1998; 280:1843-48.
61.- Balkau B. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168000 primary care patients in 63 countries. Circulation. 2007; 116(: 1942-51.
62.- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. Lancet. 2004; 364:937-52.
63.- Hsieh SD, Yoshinaga H, Muto T. Waist-to-height ratio, a simple and practical index for assessing central fat distribution and metabolic risk in Japanese men and women. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003; 27:610-16.
64.- Ho SY, Lam TH, Janus ED. Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometrics indexes. Ann Epidemio. 2003; 13:683-91.
65.- Lin WY, Lee LT, Chen CY, Lo H, Hsia HH, Liu JL, et al. Optimal cut-off values for obesity: Using simple anthropometrics indexes to predict cardiovascular risk factors in Taiwan. Int J Obesity. 2002; 26:1232-38.
66.- Berber A, Óomez-Santos R, Fanghanel G, Sánchez-Reyes L. Anthropometric indexes in the prediction of type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in a Mexican population. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25: 1794-99.
67.- Pitanga Fj, Lessa I. Waist-to.height ratio as a coronary risk predictor among adults. Rev Assoc Med Bras. 2006; 52:157-61.
68.- Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indexes of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: A meta-analysis. J. Clin Epidemiol. 2008; 61:646-53.

69.- Rodríguez Pérez MC, Cabrera de León A, et al. El cociente perímetro abdominal / estatura como índice antropométrico de riesgo cardiovascular y de diabetes. Med Clin (Barc). 2010; 134:386-91.
70.- Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. Obesity (Silver Spring). 2006; 14:336-41.
71.- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. Eur Cytokine Netw. 2006; 17:4-12.
72.- Kahn SE, Hull R, Utzschneider M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2006; 444: 840-46.
73.- Lebovitz H, Banerji MA. Point: Visceral adiposity is causally related to Insulin resistance. Diabetes Care. 2005; 28:2322-24.
74.- WHO Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999. Geneva. Ed: World Health Organization.
75.- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285:2486-97.
76.- European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metabolism. 2002; 28:364-76.
77.- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabetic Medicine. 2006; 23: 469-80.
78.- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Circulation. 2005; 112:2735–52.
79.- Carr DB, Utzschneider K, Hull R, Kodoma K, Retzlaff B, Brunzell J, Shofer J, Fish B, Knopp R, Kahn S. Intra-abdominal fat is major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult treatment Panel III Criteria for the Metabolic Syndrome. Diabetes. 2004; 53: 2087-94.
80.- Madonna R, De Caterina R. Atherogenesis and Diabetes: Focus on insulin resistance and hyperinsulinemia. Rev Esp Cardiol. 2012; 65:309-13.
81.- Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. J Clin Invest. 1997; 100:1166-73.
82.- Reaven GM. Insulin Resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. Endocrinol Metab Clin N Am. 2008; 37:581-01.
83.- Farin HM, Abbasi F, reaven GM. Body mass index and waist circumference both contribute to differences in insulin-mediated glucose disposal in nondiabetic adults. Am J Clin Nutr. 2006; 83:47-51.
84.- Reaven GM. The insulin resistance syndrome. Curr Atheroscler Rep. 2003; 5: 364-71.
85.- McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity. Arch Intern Med. 2007; 167:642-48.
86.- Grupo de Trabajo Resistencia a la insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. Med Clin (Barc). 2002;119:458-63.

87.- Paniagua González JA, Gómez-Urbano A, Berral de la Rosa FJ. Euglycemic hyperinsulinemic clamp. Av Diabetol. 2008; 24:305-11.
88.- Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism. 2008; 294:15-26.
89.- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol. 1979; 237:214-23.
90.- Bergman RN, Ider Y, Bowden C, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. Am J Physiol. 1979; 236:667-77.
91.- Shen SW, Reaven GM, Farquhar J. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. J Clin Invest. 1970; 49:2151-60.
92.- Harano Y, Ohgakus S, Hidaka H y col. Glucose, insulin and somatostatin infusions for measurement of in vivo insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 1977; 45:1124-27.
93.- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylos BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentratios in man. Diabetología. 1985; 28:412-19.
94.- Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct Homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. Diabetes Care. 1998; 21:2191-92.
95.- Brun JF, Raynaud E, Mercier J. Homeostasis model assessment and related simplified evaluations of insulin sensitivity from fasting insulin and glucose. Diabetes Care. 2000; 23:1037-38.
96.- Rudenski AS, Hadden DR, et al. Natural history of pancreatic islet B-cell function in type 2 diabetes mellitus studied over six years by homeostasis model assessment. Diabet Med. 1988; 5:36-41.
97.- Levy JC. Evaluation of insulin sensitivity: the HOMA and CIGMA models. Journ Annu Diabetol Hotel Dieu. 1998; 179-92.
98.- Fukushima M, Taniguchi A, Sakai M. Homeostasis model assessement as a clinical index of insulin resistance. Comparison with the minimal model analysis. Diabetes Care. 1999; 22:1911-12.
99.- Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. Diabetes Care. 1997; 20:1087-92.
100.- Wallace TM, Levy J, Metthews D. Use and abuse of HOMA Modeling. Diabetes Care. 2004; 27:1487-95.
101.- Jones CN, Abbassi F, Carantoni M, Polonsky KS, reaven GM. Roles of insulin resistance and obesity in regulation of plasma insulin concentrations. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2000; 278:E501-08.
102.- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO Consultation. Diabet Med. 1998; 15:539-53.
103.- Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valldecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinorresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. Med Clin (Barc). 2001; 117:530-33.
104.- Rojo-Martínez G, Esteva I, Ruiz de Adana S, Catalá M, Merelo MJ, et al. Patterns of insulin resistance in the general population of southeast Spain. Diabetes Res Clin Pract. 2004; 65:247-56.
105.- Haffner SM, González C, Miettinn H, Hennedy E, Stern MP. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care. 1996; 19:1138-41.

106.- Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. Diabetes. 2000; 49:975-80.
107.- Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB et al. Homeostasis model assessement closely mirrors the glucose clamp technique in the assessement of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetes Care. 2000; 23:57-63.
108.- Ferrannini E, Balkau B. Insulin: in search of a syndrome. Diabet Medicine. 2002; 19:724-29.
109.- McAuley K, Williams S, Mann J, Walker R et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. Diabetes Care. 2001; 24:460-64.
110.- Bonora E, Moghetti P, Zanzanano C y col. Estimates in vivo insulin action in mal: comparison of insulin tolerance test with euglycemic and hyperglycemia glucosa clamp studies. J Clin Endocrinol Metab. 1989; 68:374-78.
111.- Hrebicek J, Janout V, Malincikov j, Horakova D. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessement and prevention. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:144-47.
112.- Kim S, Reaven GM. Insulin resistance and hyperinsulinemia. You can´t have one without the other. Diabetes Care. 2008; 31:1433-38.
113.- Kim S, Abbasi F, Reaven GM. Impact of degree of obesity on surrogate estimates of insulin resistance. Diabetes Care. 2004; 27:1998-02.
114.- Eschwège E, Richard JL, Thibult N, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten year later. Horm Metab Res Suppl. 1985; 15:41-46.
115.- Girbés Borrás J. Métodos para la determinación de la sensibilidad a la insulina basados en la sobrecarga oral de glucosa. Av Diabetol. 2008; 24:296-04.
116.- Simental-Mendía L, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. Metabolic syndrome and related disorders. 2008; 6:299-04.
117.- Bertoluci M, Quadros A, Sarmento-Leite R, Schaan B. Insulin resistance and triglyceride / HDLc index are associated with coronary artery disease. Diabetology & Metabolism Syndrome. 2010, 2:1-5.
118.- Li C, Ford E, Mong Y, Mokdad A, reaven G. Does the association of the triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race / ethnicity. Cardiovascular Diabetology. 2008; 7:1-4
119.- McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. Ann Intern Med. 2003; 139:802-09.
120.- Cabrera de León A, Domínguez Coello S, Almeida González D, Brito Díaz B, Del Castillo Rodríguez JC, González Hernández A, Aguirre-Jaime A, Rodríguez Pérez MC. Impaired Fasting glucose, ancestry and waist-to-height ratio: main predictors of incident diagnosed diabetes in the Canary Islands. Diabet Med. 2011 Aug 26, doi 10.1111/j.1464 – 5491.2011.03420.x.
121.- Stern S, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo R, Bogardus C, Stern M. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. Diabetes. 2005; 54:333-39.
122.- Díaz-González L, Suárez García S, López Fernández V, Álvarez Cosmea A, Arias García M, Álvarez Menéndez F. Identificación de individuos con Resistencia a la insulina mediante mediciones clínicas y marcadores bioquímicos de rutina. Construcción de un índice de riesgo individual. Rev Clin Esp. 2007; 207:271-77.

123.- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet P. The metabolic syndrome. The Lancet. 2005; 365:1415-28.
124.- Carramiñana F, Gómez JJ, Parra J: Síndrome metabólico: tratamiento compartido entre la atención primaria y la especializada. Euromedice Ediciones Médicas S.L. (Badalona). 2002; 4-5.
125.- Vague J, Vague P, Tramoni M, Vialettes B, Mercier P: Obesity and diabetes. Acta Diabetol Lat. 1980; 17:87-89.
126.- Kaplan NM: The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hyèrtriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med. 1989; 149:1514-20.
127.- Martínez Candela J, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez C, Gallardo Martín A, López Yepes ML. Capacidad predictiva de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico sobre la resistencia a la insulina y el riesgo coronario. Med Clin (Barc). 2007;129:601-06.
128.- Alberti et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120:1640-45.
129.- R.K. Simnous et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation . Diabetología. 2010; 53:600- 05.
130.- Ford ES, Giles WH, Dietz WH: prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002; 287:356-59.
131.- Aranceta MR, Wingard D, Barret-Connor E: Type 2 diabetes and metabolic syndrome in Filipina-american women. Diabetes Care. 2002; 25:494-99.
132.- Resnick HE, Jones K, Routolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV: Insulin resistance, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians. Diabetes Care. 2003; 26:861-67.
133.- Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch.Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, Van Dam R, Feskins E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B, European Group for the Study of insulin resistance: Frecuency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab. 2002; 28: 364-76.
134.- Gang Hu, Qing Qiao, Tuomilehto, Balkau, Borch-Johnsen, Pyorala. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. DECODE study group. Archives of Internal Medicine. 2004; 164: 1066-76.
135.- Martinez-Larrad MT, Fernandez C, Gonzalez JL, Lopez A, Fernandez J, Serrano M. Prevalencia del síndrome metabólico (criterios ATP-III). Estudio poblacional de áreas urbanas y rurales de la provincia de Segovia. Med Clin (Barc). 2005; 125: 481-86.
136.- Calbo Mayo JM, Terrancle de Juan I, Fernandez Jiménez P, Rodríguez Martín MJ, Martinez Diaz V, Santiesteban Lopez Y, Navarro Martinez A, Saenz Mendez L, Gomez Garrido J, Moreno Salcedo J, Vera Hernández et al. Prevalencia del síndrome metabólico en la provincia de Albacete. Revista Clínica Española. 2007; 207: 64-68.
137.- Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic síndrome in a Southern European population. Eur J Intern Med. 2003; 14:101-06.
138.- Álvarez EE, Ribas L, Serra L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. Med Clin (Barc). 2003; 120:172-74.

139.- Noelia Fernández Ramos. Universidad de La Laguna. Prevalencia y caracterización bioquímica del síndrome metabólico en Canarias. Tesis doctoral. Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna. 26 de noviembre de 2009.
140.- Wilson PW, Kannel WB, Silvershatz H, D'Agostino RB: Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. Arch Intern Med. 1999; 159:1104-09.
141.- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2001; 24:683-89.
142.- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka T, Niskanen L, Kumpusalo E, Toumilehto J, Salonen J. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002; 288:2709-16.
143.- Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner S, Stern M. National Cholesterol education program versus world health organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. Circulation. 2004; 110:1251-57.
144.- Meigs JB. The metabolic syndrome: may be a guidepost or detour to preventing type 2 diabetes and cardiovascular disease. BMJ. 2003; 327:61-62.
145.- Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M. Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: focus on peroxisome proliferator acivated receptor (PPAR). Cardiovascular Diabetology 2003, 2:4. Disponible en http://www.cardiab.com/content/2/1/4 (última consulta 31 de Julio 2012).
146.- Reaven G. The metabolic syndrome: requiescat in pace. Clinical Chemistry. 2005; 51:1-8.
147.- Martínez MA, PUig JG, Mora M, Aragón R, O'Dogherty P, Antón JL, Sánchez-Villares T, Rubio JM, Rosado J, Torres R, Marcos J, Pallardo LF, Banegas JR; MAPA (Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial) Working Group. Metabolic syndrome: prevalence, associated factors and C-reactive protein: the MADRIC Study. Metabolism. 2008; 57:1232-40.
148.- Cheal K, Abbasi F, Lamendola C, McLauhglin T, reaven G, Ford E. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III Diagnostic Criteria for Identification of the Metabolic Syndrome. Diabetes. 2004; 53:1195-00.
149.- Suárez García S, Díaz González L, Álvarez Cosmea A, López Fernández V, Arias García MT, Prieto Díaz MA. Utilización de mediciones antropométricas para predecir resistencia a la insulina. Endocrinol Nutr. 2008; 55:69-77.
150.- Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson P. C-Reactive Protein, the metabolic syndrome and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offsprin Study. Circulation. 2004; 110:380-85.
151.- Sierra-Johnson J, Johnson B, Allison T, Bailey K, Schwartz G, Tuerner S. Correspondence between the adult treatment panel III criterions for the metabolic syndrome and insulin resistance. Diabetes Care. 2006; 29:668-72.
152.- Meriño-Ibarra E, Cenarroa A, Martina P, García-Otina AL, Goicoechea J, Guallard A, Calvo L, Civeira F. Sensibilidad y especificidad de los criterios del síndrome metabólico para el diagnóstico de insulinorresistencia en la población española. Med Clin (Barc). 2007; 128:168-71.
153.- Consenso SEEDO´2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Med Clin (Barc). 2000;115:587-97.
154.- Guía Práctica. Hipertensión Arterial en Atención Primaria. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Segunda edición, 1999.

155.- Elosua R, Marrugat J, Molina L, pons S, Pujol E. On behalf of investigators of the MARATDON Group. Validation of the Minessota Leisure time physical activity questionnaire in Spanish men. J Epidemiol. 1994;139:1197-09.
156.- Elosua R, García M, Aguilar A, Molina L, Covas MI, Marrugat J. On behalf of investigators of the MARATDON Group. Validation of the Minessota Leisure time physical activity questionnaire in Spanish women. Med Sci Sports Exerc. 2000;32:1431-37.
157.- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. Med Sci Sports Exerc. 2000;32:S498-S16.
158.- Martín Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Mainsonneuve P, Fernández-Rodríguez JC, Salvini S, Willet WC. Development and validation of a food frecuency questionnaire in Spain. Int J Epidemiol. 1993;22:512-19.
159.- Aguirre A, Cabrera A, Domínguez S, Borges C, Carrillo L, Gavilán JC et al. Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos adaptado para el estudio y seguimiento de la población adulta de las Islas Canarias. Rev Esp Salud Pública. 2008; 82:509-18.
160.- Bernstein SM, Morabia A, Sloutskis D. Definition and prevalence of sedentarism on an urban population. Am J Public Health. 1999; 89:862-67.
161.- Cabrera de León A, Rodríguez Pérez M. del Cristo, Rodríguez Benjumeda LM, Anía Lafuente B, Brito Díaz B, Muros de Fuentes M, Almeida González D, Batista Medina M, Aguirre Jaime A. Sedentarismo: tiempo de ocio activo frente a porcentaje del gasto energético. Rev Esp Cardiol. 2007; 60:244-50.
162.- Fernández-Solá J. Consumo de alcohol y riesgo cardiovascular. Hipertensión. 2005; 22:117-32.
163.- Kloner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. Circulation. 2007; 116:1306-17.
164.- Klatsky AL, Friedman GD, Amstrong MA, Kipp H. Wine, liquor, beer and mortality. Am J Epidemiol. 2003; 158:585-95.
165.- Gonbaeek M, Deis A, Sorensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen J. Mortality associated to moderate intake of wine, beer or spirits. BMJ. 1995; 310:1165-69.
166.- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C and Trichopoulous D. Adherence to a mediterranean diet and survival in a greek population. N Engl J Med. 2003; 348: 2599-08.
167.- American Diabetes Association. Clinical Practice recomendations
2002. Diabetes Care. 2002; 25 (Supl1).
168.- Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA. 2003; 289:2560-72.
169.- Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische Syndrom. Dtsch Gesundheitwes. 1981; 36: 545– 51.
170.- Grundy SM. The Metabolic Syndrome Still Lives Clinical Chemistry. 2005. 51; 8: 1352-57.
171.- Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: Meta-analisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005; 124: 606-12.
172.- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol. 2011; 64:295-04.
173.- Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. BMJ. 1995; 311:158-61.

174.- Ho SC, Chen YM, Woo JL, Leung SS, Lam TH, Janus ED. Association between simple anthropometrics indices and cardiovascular risk factors. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25:1689-97.
175.- Hsieh SD, Yoshinaga H. Do people with similar waist circumference share similar health risks irrespective of height? Tohoku J Exp Med. 1999; 188:55-60.
176.- Brotons C, De la Figuera M, Franch J, Aristegui I, Rodríguez Azeredo R, García M y Gomis R. en nombre del grupo investigador del estudio PRED-IR. Predicción de la glucemia basal alterada y resistencia a la insulina mediante el uso de medidas antropométricas de adiposidad central: estudio PRED-IR. Med Clin (Barc). 2008; 131:366-70.
177.- Goday A, Gabriel R, Ascaso JF, Franch J, Ortega R, Martínez O y Lerones N, en nombre de los investigadores del estudio DESIRE. Riesgo cardiovascular en sujetos con alta probabilidad de síndrome metabólico y resistencia a la insulina. Estudio DESIRE. Rev Clin Esp. 2008;208:377-85.
178.- De Pablos Velasco PL y Martínez Martín FJ. Significado clínico de la obesidad abdominal. Endocrinol Nutr. 2007; 54:265-71.
179.- Ros Pérez M y Medina-Gómez G. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. Endocrin Nutr. 2011; 58:360-69.
180.- Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Postano V, Buzzigoli E, et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and β-cell function. Hypertension. 2004; 44:127-33.
181.- Molist-Brunet N, Jimeno-Mollet J y Franch-Nadal J. Correlación entre las diferentes medidas de obesidad y el grado de resistencia a la insulina. Aten Primaria. 2006;37:30-36.
182.- Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann V, Vasan RS, Irlbeck T, Meighs JB, Sutherland P, D´Agostino RB, O´Donnell CJ and Fox CS. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in The Framingham Heart Study. Obesity (Silver Spring). 2010; 18:2191-98.
183.- Santi MJ, Carrozas MA, Barba A, Astola A, Jiménez A, Mangas A. Circunferencia de cintura como predictor de resistencia insulínica en varones jóvenes. Med Clin (Barc). 2005; 125:46-50.
184.- Sun Young Lim, Hee Sung Ha, Hyuk.Sang Kwon, Jin-Hee Lee, Hyeon Woo Yim, Kun-Ho Yoon, Won-Chul Lee, Ho-Young Son, Yong-Moon Park. Factors Associated with Insulin Resistance in a middle-aged non obese rural population: The Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) Study. Epidemiology and Health. 2011; 33:e2011009.
185.- Kannel WB. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. Am Heart J. 1981; 101:319-28.
186.- Targher G, Alberiche M, Zenere MB, Bonadonna RC, Muggeo M, Bonora E. Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:3619-24.
187.- Madsbad S, McNair P, Christensen C, Faber OK, Binder C, et al. Influence of smoking on insulin requirement and metabolic status in diabetes mellitus. Diabetes Care. 1980; 3:41-43.
188.- Eliasson B, Attvall, Taskinen MR, Smith U. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1994; 14:1946-50.
189.- Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen Y-Di, reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. Lancet. 1992; 339:1128-30.
190.- Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epionephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. N Engl J Med. 1976; 295:573-77.

191.- Lager I, Attvall S, Eriksson BM, Von Schenck H, Smith U. Studies on the insulin-antagonistic effect of catecholamines in normal men: evidence for the importance of β 2 receptors. Diabetologia. 1986; 29:409-16.
192.- Hellerstein MK, Benowitz NI, Neese RA, Schwartz JM, Hoh R, Peyton J, Hsieh J, Faix D. Effects of cigarette smoking and its cessation on lipid metabolism and energy expenditure in heavy smokers. J Clin Invest. 1994; 93:265-72.
193.- Attvall S, Fowelin J, Lager I, Eriksson BM, Von Schenck H, Smith U. Smoking induces insulin resistance: a potencial link with the insulin resistance syndrome. J Intern Med. 1993; 233:327-32.
194.- Pech – Amsellem MA, Myara I, Stonogenko M, Demuth K, Proust A, Moatti N. Enchanced modifications of low-density lipoproteins (LDLc) by endothelial cells from smokers: a possible mechanism of smoking-related atherosclerosis. Cardiovasc Res. 1996; 31:975-83.
195.- Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. Eur J Clin Invest. 1997; 27:450-56.
196.- Riesco Miranda JA y Serranilla Sánchez M. Tabaco y lípidos: una asociación que incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular. Revista de Patología Respiratoria. 2010; 13:112-13.
197.- Palatini P. Heart rate as a predictor of outcome. Blood Press Monit. 2008; 13:167-68.
198.- Fagard RH and Cornelissen LA. Effects of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007; 14:12-17.
199.- Perret – Guillaume C, Joly L, Benetos A. Heart Rate as a risk factor for cardiovascular disease. Progress in Cardiovascular Diseases. 2009; 52:6-10.
200.- Manci G, Backer G, Dominiczak A, Ciflkova R, Fagard R, Germano G, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2007; 25:1751-62.
201.- Fliers E, Kreier F, Voshol PJ et al: white adipose tissue: getting nervous. J. Neuroendocrinol. 2003; 15:1005-10.
202.- Hamdy O, ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, et al. Life-style modification improves endothelial function in obese subjects with then insulin resistance syndrome. Diabetes Care. 2003; 26:2110-25.
203.- Assah FK, Brage S, Ekelund N, Wareham J. The association of intensity and overall level of physical activity energy expenditure with a marker of insulin resistance. Diabetología. 2008; 51:1399-07.
204.- Helmerhorst H, Wijndaele K, Brage S, Wareham NJ, Ekelund N. Objectively measured sedentary time may predict insulin resistance independent of moderate and vigorous intensity physical activity. Diabetes. 2009; 58:1776-79.
205.- Mayer-Davis EJ, Intensity and amount of physical activity in relation to insulin-sensitivity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. JAMA. 1998; 279:669-74.
206.- Maclure M. Demonstration of deductive meta-analysis: ethanol intake and risk of myocardial infarction. Epidemiol Rev. 1993; 15:328-51.
207.- Mukamal KJ, Conigrave KM, Mitlemen MA, Camargo CA, Stampfer MJ, Willet WC, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. N Engl J Med. 2003; 348:109-18.
208.- Hillbom M. Alcohol consumption and stroke: benefits and risk. Alcohol Clin Exp Res. 1998; 22:352-58.
209.- Reynolds K, Lewis LB, Nolen JDL, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. JAMA. 2003; 289:579-88.

210.- Renaud SC, de Lorgeil M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary artery disease. Lancet. 1992; 339:1523-26.
211.- Rubin R. Effects of ethanol on platelet function. Alcohol Clin Exp Res. 1999; 23:1114-18.
212.- Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM. Effect of moderate alcoholic beverage consumption on insulin sensitivity in insulin resistant, nondiabetic individuals. Metabolism. 2009; 58:387-92.
213.- Facchini F. Light to moderate alcohol intake is associated with enhanced insulin sensitivity. Diabetes Care. 1994; 17:115-19.
214.- Keiko Suzuki, Mitchell SV Elkind, Bernadette Boden-Albala, Zhezhen Jin, Grace Berry, Marco R Di Tullio, Ralph L Sacco and Shunichi Homma. Moderate alcohol consumption is associated with better endothelial function: a cross sectional study. BMC Cardiovascular Disorders. 2009, 9:1-8.
215.- Bell R, Mayer-Davis EJ, Martin M et al. The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. Associations between alcohol consumption and insulin sensitivity and cardiovascular disease risk factors. Diabetes Care. 2000; 23:1630-36.
216.- Kiechl S, Willeit J, Poewe W, Egger G, Oberhollenzer F, Muggeo M, Bonora E. Insulin sensitivity and regular consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck Study). BMJ. 1996; 313:1040-44.
217.- Rodríguez Pérez M. del Cristo, Cabrera de León A, Morales Torres RM, Domínguez Coello S, Alemán Sánchez JJ, Brito Díaz B, González Hernández A, Almeida González D. Factores asociados al conocimiento y el control de la hipertensión arterial en Canarias. Rev Esp Cardiol. 2012; 65:234-40.
218.- Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ, Bell CM, Mahou JL, Leiter LA, et al. Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2. Can J Cardiol. 2009; 25:287-98.
219.- Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedir, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. 2011; 42:517-84.
220.- Martín Timón I, Secades I y Botella Carretero JI. El tabaquismo, la obesidad y la distribución de la grasa corporal se asocian de manera independiente con la resistencia a la insulina y con otros factores de riesgo cardiovascular. Rev Clin Esp. 2007; 207:107-11.
221.- Simarro Rueda M, Carbayo Herencia JA, Massó Orozco J, Artigao Rodenas LM, Carrión Valero L, en nombre del Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA). Relación de la resistencia a la insulina con diferentes medidas antropométricas y factores de riesgo cardiovascular en una población no diabética. Endocrinol Nutr. 2011; 58:464-71.
222.- McLaughlin T, Carter S, Lamendola C, Abbasi F, Yee G, Schaaf P, et al. Effects of moderate variations in macronutrient composition on weight loss and reduction cardiovascular disease risk in obese, insulin-resistant adults. Am J Clin Nutr. 2006; 84:813-21.
223.- Paniagua JA, Romero MI, Sánchez M, Valverde-Estepa A, Ruano J, Fuentes F, et al. Efecto de 3 modelos de dieta en la respuesta de glucosa e insulina, perfil lipídico y función endotelial en individuos con resistencia a insulina. Clin Invest. 2008; 20:55-63.
224.- Estruch R, Martínez González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz Gutiérrez V, Covas MI, et al; for the PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. A randomized trial. Ann Intern Med. 2006; 145:1-11.

225.- Ruiz Raviso M, Escolar Pujolar A, Meyoral Sánchez E, Corral San Lamena F, Fernández Fernández I. La Diabetes Mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. Gac Sanit. 2006; 20:15-24.
226.- Liu SJ, Guo ZR, Hu XS, Wu M, Chen FM, Kang GD et al. Risks for type 2 diabetes associated with the metabolic syndrome and the interaction between impaired fasting glucose and other components of metabolic syndrome the study from Jiangsu, China of 5 years follow-up. Diabetes Res Clin Pract. 2008; 8:117-23.
227.- Wang H, Shara NM, Calhoun D, Umans JG, Lee ET, Howard BV. Incidence rates and predictors of diabetes in those with prediabetes: the Strong Heart Study. Diabetes Metab Res Rev. 2010; 26:378-85.
228.- Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Cadórniga FD. Population based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. Diabetes Care. 2007; 30:2258-63.
229.- Boronat M, Varillas F, Saavedra P, Suárez V, Bosch E, Carrillo A and Nóvoa F.J. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. Diabetic Medicine. 2005; 23:148-55.
230.- Ashwell M, Gunn P and Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screning tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. Obesity reviews. doi:10.1111/j.1467-789x.2011.00952.x
231.- Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-heihgt ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. Nutr Res Rev. 2010; 23:247-69.
232.- MacKay MF, Haffner SM, Wagenknecht LE, D´Agostino RB, Hanley AJ. Prediction of type 2 diabetes using alternate anthropometric measures in a multi-ethnic cohort: the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes Care. 2009; 32:956-58.

VII. Índice de siglas

ATP III: Tercer informe del Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol para la detección, evaluación y tratamiento de Hipercolesterolemia en adutos
C abd: Cintura abdominal
CEH: Clamp euglucémico hiperinsulinémico
C pelv: Cintura pelviana
CT: Colesterol total
DM: Diabetes mellitus
ECV: Enfermedad cardiovascular
Fc: Frecuencia cardiaca
GBA: Glucemia basal alterada
HDLc: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad
HTA: Hipertensión arterial
HF: Historia familiar
IAM: Infarto agudo de miocardio
IDF: Federación Internacional de Diabetes
IDG: Índice Díaz-González
IMC: Índice de masa corporal
LDLc: Colesterol ligado a lipopreoteínas de baja densidad
OMS: Organización Mundial de la Salud
PA: Perímetro abdominal
PAD: Presión arterial diastólica
PAS: Presión arterial sistólica
RAE: Ratio abdomen / estatura
RAP: Ratio abdomen / pelvis
RI: Resistencia a la insulina
SM: Síndrome metabólico
SMP: Síndrome metabólico premórbido
SOG: Sobrecarga oral de glucosa
SSPG: Glucemia plasmática tras el test de supresión a la insulina
TG: Triglicéridos
TSI: Test de supresión a la insulina