

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina**



**RESISTENCIA A LA INSULINA Y SINDROME
METABÓLICO. ASOCIACIÓN CON RIESGO
CARDIOVASCULAR: FACTORES HORMONALES Y
ESTILO DE VIDA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Amelia Alcaraz Bethencourt

Bajo la dirección de los doctores:
M. Serrano Ríos y C. Fernández Pérez

Madrid, 2006

- **ISBN: 978-84-669-2973-8**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**RESISTENCIA A LA INSULINA Y SÍNDROME
METABÓLICO. ASOCIACIÓN CON RIESGO
CARDIOVASCULAR: FACTORES HORMONALES Y
ESTILO DE VIDA.**

TESIS DOCTORAL

**AMELIA ALCARAZ BETHENCOURT
Madrid, 2005**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**RESISTENCIA A LA INSULINA Y SÍNDROME METABÓLICO.
ASOCIACIÓN CON RIESGO CARDIOVASCULAR: FACTORES
HORMONALES Y ESTILO DE VIDA.**

AMELIA ALCARAZ BETHENCOURT

**TRABAJO PRESENTADO PARA LA OBTENCIÓN
DEL GRADO DE DOCTOR**

**DIRECTORES: PROFESOR M. SERRANO RÍOS
DRA. C. FERNÁNDEZ PÉREZ**

Madrid, 2005

A mi familia, Serafín y Alejandra

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a los dos directores de mi tesis doctoral la confianza que han depositado en mi para la realización de este trabajo de investigación:

Al Prof. Manuel Serrano Ríos, Jefe del Servicio de Medicina Interna II del Hospital Clínico San Carlos, Catedrático del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, por su apoyo para la realización de este trabajo que presento para optar al título de doctora. Agradecerle la formación que de él he recibido, tanto humana como científica y profesional, siendo un ejemplo a seguir.

A la Dra. Cristina Fernández Pérez, de la Unidad de Investigación del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos, por su ayuda en la realización del análisis estadístico de este trabajo, su rigor profesional en el campo de la investigación y su paciencia conmigo en la enseñanza de la estadística y la epidemiología.

También quiero mostrar mi agradecimiento de manera particular:

Al Dr. José Fereres Castiel, Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos, por su experiencia en el campo de la Higiene Hospitalaria y Epidemiología Clínica, y por su apoyo durante mi periodo de formación como médico interno residente, tanto humano como profesional. Su constancia y disciplina en el trabajo han constituido un paradigma para continuar en mi futuro profesional.

Al Dr. Gil Rodríguez Caravaca, Jefe del Servicio de Medicina Preventiva de la Fundación Hospital Alcorcón, por su valía personal y profesional, su actitud positiva hace que el trabajo diario sea más una afición que una obligación, y de él valoro tanto sus conocimientos epidemiológicos, como especialista en Medicina Preventiva, como su experiencia clínica, como médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria.

Al Dr. Carlos Elvira y Martínez, Coordinador de Admisión y Documentación Clínica del Hospital Clínico San Carlos, que ha comprendido el esfuerzo realizado durante la elaboración de este trabajo de investigación. A él debo mis conocimientos sobre los Sistemas de Información Sanitaria y sobre Admisión y Documentación Clínica, y al que admiro por su capacidad de trabajo abnegado, y su disponibilidad cuando se le precisa, tanto en el ámbito personal como en el profesional.

Al equipo de investigadores del Prof. Serrano: Dra. M^a Teresa Martínez Larrad, Dr. José Luis González Sánchez, M^a José Martínez Calatrava, Carina Zabena, por su apoyo humano y científico.

Al apoyo de las Autoridades del Centro de Atención Primaria Regional, Dra. Alicia López; Dr. José García Velázquez y Dr. Ángel Agudo Benito y a los siguientes componentes del Grupo de Estudios de los Centros de Atención Primaria de Segovia:

Dr. Raúl Fernández Lambea, Dr. José Carlos Martín Cuesta, Dr. Máximo Durán Ramos, Dr. José M.^a Pinilla Sánchez, Dra. Esther González Aispiri, Dr. Pedro González Sastre, Dra. Lucía Corral Cuevas, Dr. Benito de la Hoz, Dr. José Luis Palacio, Dra. Juana Alonso Barbolla, Dr. Luis González López, Dr. Julio Zamarrón Moreno, Dra. María de la Infanta Pérez, Dr. Carlos de la Lama López-Areal, Dr. Javier Roca Bernal, Dr. Juan José Cañas Sanz, Dr. Argimiro Gutiérrez Mata, Dr. Miguel Ángel Betes, Dra. Rosario Cayuela Caravaca, Dra. Esther González Garrido, Dr. Mariano Illana Sanz, Dra. Dolores Piñuela de la Calle, Dra. María José Andrés Frances, Dra. Paz de Andrés Luis, Dr. Juan Manuel de Andrés Rubio, Dr. Enrique Arrieta Antón, Dra. María de los Ángeles Benito Benito, Dra. Pinal Benito Zamarriego, Dr. Ovidio Campo Hernández, Dra. María Jesús Cardiel Mañas, Dra. Mariana Egido Martín, Dra. Belén Estampa Santiago, Dra. Lucía Fuentes Fuentes, Dr. José María García Arres, Dra. Belén García Márquez, Dra. Julia García Múgica, Dr. Eugenio García de Santos, Dr. Francisco Javier García de Santos, Dr. Luis García de Yebenes Prous, Dra. Carmen González Ferreiro, Dr. Enrique Guilaber, Dra. Mercedes Herranz Rosa, Dra. María Carmen Herrero de la Cruz, Dr. Jesús Izquierdo Sánchez, Dra. Elena Martín Muñoz, Dr. Manuel Monsalve Torron, Dr. Vicente Negro Dimas, Dr. Luis Ortega Suárez, Dr. Felipe de la Osa Plaza, Dr. José de Pablo Álamo, Dra. María Luz Pardo Duque, Dr. Jesús Pérez Tarrero, Dra. Dolores Piñuela de la Calle, Dra. Gloria Poza Martín, Dra. Rosa Amparo Ramos Herranz, Dra. María de los Ángeles Requejo Grado, Dra. María Rodríguez Herrera, Dr. Jesús Ruíz Barrio, Dra. Belén Sánchez Martín, Dr. Juan José Sanz Vicente, Dra. Marina Silva Guisasola, Dra. Virginia Silva Guisasola, Dr. Carlos Solís Camba, Dra. Carmen Tapia Valero, Dra. Antonia Valverde Martín, Dra. María del Pilar de Vega Codes, Dra. Cristina Velarde Mayol y Dra. Laura Zamarrón Sanz.

A la Dra. Dolores de la Fuente Arriarán, médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria, en el Centro de Salud Isabel II, de Parla (Área 10), compañera durante años, cuya amistad permanece a lo largo del tiempo, a pesar de nuestros distintos caminos profesionales.

A la Dra. Isabel Álvarez Solanes, médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria, compañera de mi primera residencia, con la que he compartido muchos momentos profesionales y siempre he tenido su apoyo incondicional en el ámbito personal.

A todos mis amigos, en especial a Sonia y Miguel, por el ánimo ofrecido en momentos difíciles durante la elaboración de esta tesis doctoral.

A mi gran familia, empezando por mi abuela Esperanza, que a sus noventa y seis años sigue con un espíritu fuerte, y a la que debemos nuestra existencia como ella siempre nos recuerda, a mis tíos y primos, y especialmete, a mis padres, Amelia y José María y a mi hermano José María. Finalmente, a mi marido Serafín, por su paciencia y cariño, y a nuestra pequeña hija, Alejandra, siempre sorprendente e inquietante, y a la que espero inculcar el interés por el conocimiento y el buen hacer.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha contado con el apoyo de FEDER 2FD 1997-2309 (EC) y en parte con el de una beca de la Red de Centros RCMN (C03/08) y de una beca de investigación de Laboratorios: E. Lilly Co España y Bayer AG, España.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Concepto de Resistencia a la Insulina

1.2 Historia del Concepto de Síndrome Metabólico y su Definición Actual

1.3 Epidemiología del Síndrome Metabólico

1.4 Fisiopatología del Síndrome Metabólico

1.4.1 Acciones de la insulina

1.4.2 Mecanismos moleculares de acción de la insulina

1.4.3 Mecanismos responsables del desarrollo de resistencia a insulina

1.4.4 Resistencia a la insulina en los ciclos vitales

1.4.4.1 Infancia y adolescencia

1.4.4.2 Envejecimiento

1.4.4.3 Embarazo

1.4.5 Interacción genes y estilo de vida. Genes candidatos para el SM

1.4.5.1 Genes de enzimas del metabolismo de la glucosa

1.4.5.1.1 Gen de la enzima glucógeno sintetasa

1.4.5.2 Genes relacionados con la acción de la insulina

1.4.5.2.1 Gen del sustrato del receptor de insulina (IRS-1)

1.4.5.3 Genes relacionados con la sensibilidad / resistencia a la insulina

1.4.5.3.1 PPAR gamma

1.4.5.3.2 Glicoproteína de membrana (PC-1)

1.4.5.4 Genes relacionados con el metabolismo lipídico

1.4.5.4.1 Lipoproteína lipasa (LPL)

1.4.5.4.2 Lipasa hepática (LH)

1.4.5.4.3 Proteína intestinal de unión a ácidos grasos (IFABP)

1.4.5.5 Genes relacionados con obesidad

1.4.5.5.1 Proteínas desacoplantes de la termogénesis

1.4.5.5.2 Receptor beta3-adrenérgico

1.4.5.5.3 Receptor beta2-adrenérgico

1.4.5.5.4 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa)

1.4.5.5.5 Leptina y Receptor de Leptina

1.4.5.5.6 Adiponectina

1.4.5.5.7 Calpaina 10

1.4.6 Factores ambientales

1.4.7 Factores sociodemográficos

1.5 Consecuencias de la Resistencia a la Insulina

1.5.1 Resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular

1.5.2 Edad, Obesidad y Resistencia a la insulina

1.5.3 Resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2

1.5.4 Resistencia a la insulina y dislipemias

1.5.5 Resistencia a la insulina e hipertensión arterial

1.5.6 Resistencia a la insulina e inflamación

1.5.7 Resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico

1.6 Métodos de diagnóstico de la Resistencia a la Insulina

1.6.1 Métodos directos (Análisis en muestras reducidas)

1.6.1.1 La técnica del pinzamiento (clamp en terminología anglosajona) euglucémico hiperinsulinémico (CEH)

1.6.1.2 La prueba de supresión pancreática

1.6.1.3 El modelo mínimo del metabolismo de la glucosa (MMg)

1.6.2 Métodos indirectos (Análisis en muestras grandes o en estudios epidemiológicos)

1.6.2.1 Valores plasmáticos de insulina en ayunas

1.6.2.2 Homeostasis model assessment (HOMA) y su similar, el continuous infusión of glucose with model assessment (CIGMA)

1.6.2.3 Otros métodos:

1.6.2.3.1 Estudio abreviado de tolerancia a la insulina

1.6.2.3.2 Estudio de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)

1.6.2.3.3 Otro método es el creado por Stumvoll et al

1.6.2.3.4 Método OGIS (oral glucose insulin sensitivity)

1.6.2.3.5 El índice QUICKI

1.6.2.3.6 El índice Mc Auley

1.7 Riesgo Cardiovascular en el SM. Prevalencia de Morbilidad y Mortalidad de Enfermedad Cardiovascular (Accidente Cerebrovascular agudo, Cardiopatía Isquémica, Otros). Conexiones Patogénicas: Papel de Diabetes Mellitus Tipo 2, Obesidad, Resistencia a la Insulina

1.7.1 Riesgo cardiovascular asociado al SM

1.7.2 Cuantificación del riesgo cardiovascular

1.7.2.1 Consideraciones sobre las principales tablas para calcular el riesgo cardiovascular

1.7.2.1.1 Tablas de las Sociedades Europeas (1998)

1.7.2.1.2 Tablas de Framingham (Anderson, 1991)

1.7.2.1.3 Tablas calibradas para la población española

1.7.2.1.4 Tabla del ATP III

1.7.2.1.5 Tablas del SCORE

1.7.2.2 ¿Qué tabla utilizar?

1.8 Diagnóstico Precoz

1.9 Prevención

1.10 Tratamiento: Dieta, Ejercicio, Fármacos

1.10.1 Tratamiento no farmacológico

1.10.2 Tratamiento farmacológico

1.10.2.1 Fármacos antihipertensivos

1.10.2.2 Fármacos hipolipemiantes

1.10.2.3 Fármacos antiagregantes

1.10.2.4 Fármacos sensibilizantes a la acción de la insulina

1.10.2.5 Fármacos inhibidores de la alfa-glucosidasa

2. OBJETIVOS

Pág. 75

2.1 Objetivo General

2.2 Objetivos Específicos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Pág. 77

3.1 Diseño del Estudio

3.2 Universo

3.3 Población de Estudio

3.4 Criterios de Inclusión

3.5 Criterios de no Inclusión

3.6 Selección de los Individuos

3.7 Tamaño Muestral

3.8 Método de Reclutamiento, Contacto e Invitación

3.9 Periodo de Estudio

3.10 Variables de Estudio

3.10.1 Variables dependientes

3.10.2 Variables independientes

3.11 Elección de la Técnica de Recogida de Información y Elaboración del Instrumento

3.12 Codificación y Tabulación

3.13 Consideraciones Éticas

3.14 Análisis Estadístico

3.15 Cálculo de Riesgo Cardiovascular

3.16 Limitaciones del Estudio

4. RESULTADOS

Pág. 85

4.1 Descripción de la Población de la Muestra

4.1.1 Tamaño de la muestra

4.1.2 Datos sobre la extracción venosa y la prueba de sobrecarga oral con glucosa

4.1.3 Datos demográficos

4.1.4 Antecedentes familiares

4.1.5 Hábitos de vida

4.1.6 Anamnesis personal

4.1.7 Exploración física: Antropometría y presión arterial

4.1.8 Análisis venosos

4.1.8.1 Tolerancia a la glucosa

4.2 Cálculo de Resistencia a la Insulina con tres métodos indirectos

4.3 Cálculo de la asociación entre el índice HOMA y otras variables cuantitativas, entre ellas el índice de Quicki y el índice de Mc Auley

4.4 Cálculo de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de diagnóstico de resistencia a la insulina con HOMA frente a Quicki, Mc Auley, insulinemia y Síndrome metabólico con criterios del ATP III

4.5 Cálculo de concordancia de clasificación con el coeficiente Kappa entre el diagnóstico de resistencia a la insulina con HOMA > p75 y los otros índices (Quicki y Mc Auley) > p75 y la insulinemia en ayunas > 75

4.6 Cálculo del riesgo cardiovascular con las tablas de: Framingham (Anderson, 1991); SCORE para poblaciones de bajo riesgo cardiovascular (2003) y Framingham calibrada para la población española (Marrugat, 2003)

4.7 Cálculo de concordancia de clasificación con el coeficiente Kappa entre el riesgo cardiovascular por las distintas tablas: Framingham (Anderson, 1991), SCORE para población de bajo riesgo (2003) y tabla de Framingham calibrada para la población española (Marrugat, 2003)

4.8 Estudio de asociación de la resistencia a la insulina diagnosticada por HOMA con otros factores de riesgo cardiovascular

4.8.1 Análisis univariado

4.8.2 Análisis estratificado por sexo

4.8.3 Análisis con el Modelo de Regresión Logística

4.8.4 Análisis estratificado de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular definidos con el modelo de regresión logística con todos los factores de riesgo (variables de interacción) introducidos en dicho modelo

5. DISCUSIÓN

Pág. 125

6. CONCLUSIONES

Pág. 140

7. BIBLIOGRAFÍA

Pág. 143

8. ANEXOS

Pág. 176

8.1 Anexo 1: Presentación y consentimiento informado

8.2 Anexo 2: Manual de instrucciones y procedimientos

8.3 Anexo 3: Tablas de cálculo de riesgo cardiovascular

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONCEPTO DE RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina (RI) se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana típicos, como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo¹.

La RI crónica o mantenida es el rasgo común de enfermedades metabólicas y no metabólicas, como la diabetes mellitus (DM) tipo 2, la obesidad, la hipertensión arterial (HTA), las dislipemias o la enfermedad cardiovascular².

Ocasionalmente, la RI puede ser un mecanismo de adaptación fisiológico como sucede durante la pubertad.

La RI puede aparecer en el síndrome metabólico (SM), pero no deben confundirse los términos, ni es correcto utilizar RI como sinónimo de SM.

1.2 HISTORIA DEL CONCEPTO DE SÍNDROME METABÓLICO Y SU DEFINICIÓN ACTUAL

El SM se caracteriza por la **presencia simultánea o secuencial de algunas de las siguientes alteraciones**: la RI, hiperinsulinemia compensadora, intolerancia hidrogenada o DM tipo 2, dislipemia aterogénica (aumento de triglicéridos (TG), VLDL, disminución del colesterol HDL (cHDL), aumento de partículas de colesterol LDL “pequeñas y densas”, obesidad central, HTA, hiperuricemia, alteraciones hemorreológicas y de la fibrinólisis con aumento de las concentraciones plasmáticas del inhibidor del factor de activación del plasminógeno (PAI-1) con un estado pretrombótico, disfunción endotelial y presencia de niveles circulantes elevados de marcadores de la inflamación como la proteína C reactiva (PCR). Todas estas alteraciones que

aparecen en el SM **aceleran el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.**

Actualmente, no se dispone de una definición universalmente aceptada para el SM, y ha recibido sinónimos como: síndrome plurimetabólico, dismetabólico, de Reaven o síndrome X, o cuarteto mortífero.

Las primeras descripciones de la asociación existente entre diversas situaciones clínicas como la DM, la HTA y la dislipemia datan de los años 20 del siglo pasado. Sin embargo, **fue Reaven** quien sugirió en su conferencia de Banting, en **1988**, que estos factores tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un **síndrome que denominó “X”**, en el que la RI constituía el mecanismo fisiopatológico básico. Propuso cinco consecuencias de ésta, todas ellas relacionadas con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los componentes del Síndrome X original propuesto por Reaven³ en 1988 fueron los siguientes:

- Resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina.
- Intolerancia a la glucosa.
- Hiperinsulinemia.
- Aumento de TG y de las VLDL.
- Disminución del colesterol HDL.
- HTA.

En **1999**, un grupo consultor de la **Organización Mundial de la Salud** (OMS o WHO) propuso que **se denominara SM** y sugirió una definición de trabajo que sería su primera definición unificada⁴. Los criterios de la OMS son los siguientes: Se considera que existe un SM si se dan estos criterios: Intolerancia a la glucosa o DM tipo 2 (tabla 1) o RI junto a dos o más de las siguientes alteraciones:

- HTA \geq 140/90 mm Hg.
- Dislipemia: hipertrigliceridemia \geq 150 mg/dl ó descenso de cHDL (hombres: 35 mg/dl; mujeres: 39 mg/dl)

- Obesidad central o visceral (cociente cintura-cadera > 0,90 cm para hombres y > 0,85 cm para mujeres) y/o IMC > 30 Kg/m².
- Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina \geq 20 μ g/min o cociente albúmina/creatinina > 30 mg/g)

Tabla 1. Concentración de glucosa (mg/dl)

	Sangre venosa	Sangre capilar	Plasma venoso
DM			
Ayunas	\geq 110	\geq 110	\geq 126
A las 2 h. Tras sobrecarga de glucosa o ambas	\geq 180	\geq 200	\geq 200
Intolerancia a la glucosa			
Ayunas	< 110	< 110	< 126
A las 2 h. tras sobrecarga de glucosa	\geq 120 y < 180	\geq 140 y < 200	\geq 140 y < 200
Alteraciones de la glucemia en ayunas			
Ayunas	\geq 100 y < 110	\geq 100 y < 110	\geq 110 y < 126
A las 2 h. tras sobrecarga de glucosa (si se analiza)	< 120	< 140	< 140

Posteriormente, el **Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR, 2002)** desarrolló su propuesta para definir el SM⁵. Los criterios del grupo EGIR son los siguientes: Presencia de RI o hiperinsulinemia en ayunas superior al percentil 75 y dos o más de las siguientes alteraciones:

- Hiperglucemia (glucemia en ayunas \geq 110 mg/dl, pero no en el rango diabético).
- HTA \geq 140/90 mm Hg ó estar recibiendo tratamiento para la hipertensión.
- Dislipemia (TG \geq 180 mg/dl ó cHDL < 40 mg/dl).
- Obesidad central (cociente cintura-cadera en hombres \geq 0,94 cm y en mujeres \geq 0,80 cm ó IMC > 30 kg/m²).

En tercer lugar, existe otra definición del SM publicada por **The Third Report National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III)⁶⁻⁸ en 2001**, que se diferencia de las anteriores en que no contempla el binomio RI / hiperinsulinemia. Se considera que existe un SM si se dan tres o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal: Diámetro de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.
- Hipertrigliceridemia \geq 150 mg/dl.
- cHDL < 40 mg/dl en hombres ó < 50 mg/dl en mujeres.
- Presión arterial \geq 130/85 mm Hg.
- Glucemia basal \geq 110 mg/dl.

Esta definición remarca un hecho esencial: la posición central de la obesidad visceral (depósito graso intraabdominal o visceral) en la patogenia del SM.

Teniendo en cuenta la difícil aplicación de las diferentes pruebas desarrolladas para medir la RI, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) han recomendado la utilización de la identificación clínica del SM desarrollada por el Instituto Nacional de Salud (ATP III) porque resulta fácil de aplicar en la práctica médica diaria.

Recientemente, la **Federación Internacional de Diabetes⁹** (IDF, según sus siglas en inglés: International Diabetes Federation) en el mes de abril de **2005** ha presentado una definición nueva de SM, que modifica el criterio de obesidad central, adaptando la circunferencia de la cintura en centímetros según el grupo étnico, y disminuye el valor de la glucemia plasmática en ayunas en igual o mayor a 100 mg/dl. Por tanto, para diagnosticar a una persona de SM tiene que tener:

- Obesidad central (definida como una circunferencia de cintura igual o mayor a 94 cm para los hombres europeos e igual o mayor a 80 cm para las mujeres europeas, con valores específicos para otros grupos étnicos (véase tabla 2), y además, dos o más de los siguientes cuatro factores:

- Hipertrigliceridemia: > 150 mg/dl (1,7 mmol/l), o tratamiento específico para este tipo de dislipemia.
- Disminución de cHDL < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) en hombres ó < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) en mujeres, o tratamiento específico para este tipo de dislipemia.
- Hipertensión arterial: Presión arterial sistólica \geq 130 mm Hg ó presión arterial diastólica \geq 85 mm Hg, o tratamiento de hipertensión arterial diagnosticada previamente.
- Glucemia plasmática en ayunas \geq 100 mg/dl (5,6 mmol/l), o diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.

Si los valores de glucemia están por encima de 5,6 mmol ó de 100 mg/dl, está sólidamente recomendada la realización de la prueba de sobrecarga oral con glucosa, aunque no es necesaria para definir la presencia del SM.

Tabla 2. Valores étnicos específicos de la circunferencia de cintura

PAÍS/ GRUPO ÉTNICO	CIRCUNFERENCIA DE CINTURA*	
Europeos		
En Estados Unidos, los valores de ATP III (102 cm en hombres; 88 cm en mujeres) probablemente continuarán utilizándose para propósitos clínicos	Hombre	\geq 94 cm
	Mujer	\geq 80 cm
Asiáticos del Sur		
Población china, malaya e hindú	Hombre	\geq 90 cm
	Mujer	\geq 80 cm
Chinos		
	Hombre	\geq 90 cm
	Mujer	\geq 80 cm
Japoneses		
	Hombre	\geq 85 cm
	Mujer	\geq 90 cm
Población de América del Sur y Central	Utilizar recomendaciones de Asia del Sur hasta más datos específicos disponibles	
Africanos sub-saharianos	Utilizar recomendaciones de Europeos hasta más datos específicos disponibles	
Población del Mediterráneo Oriental y del Oriente Medio (Arabia)	Utilizar recomendaciones de Europeos hasta más datos específicos disponibles	

* En futuros estudios epidemiológicos de poblaciones de origen europeo, la prevalencia debería darse utilizando ambos puntos de corte, europeos y norteamericanos para permitir mejores comparaciones

El SM no se trata de una simple enfermedad, sino de un grupo de problemas de salud asociados a la combinación de factores genéticos y factores relacionados con el estilo de vida, especialmente la sobrealimentación y la ausencia de actividad física. De esta manera, el exceso de grasa corporal (especialmente la abdominal) y la inactividad física favorecen el desarrollo de RI, pero algunos individuos están genéticamente predispuestos a padecerlo¹⁰.

Por tanto, el aumento de peso en la población así como un estilo de vida sedentario, podría haber influido en el incremento de la incidencia del SM¹¹.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO

La prevalencia del SM y de la RI en la población varía ampliamente en función de la definición empleada, del grupo étnico de la población estudiada, del sexo y de la distribución de su edad. La inexistencia de una definición universal dificulta la estimación precisa de su prevalencia.

Un estudio descriptivo realizado por Ford y col. analizó los datos de 8814 hombres y mujeres de 20 años o más del Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994), muestra representativa de la población no institucionalizada de Estados Unidos, estimando la prevalencia del SM en los **Estados Unidos** adoptando la definición del ATP III report. Globalmente, la prevalencia no ajustada y la prevalencia ajustada por edad del SM fueron de 21,8% y 23,7% respectivamente, y la prevalencia difirió poco entre hombres (24,0%) y mujeres (23,4%)⁷.

En **Europa**, la prevalencia *global* del SM obtenida aplicando los criterios de la OMS, pero excluyendo diabéticos fue del 17,0%, 23% en hombres y del 12% en mujeres, oscilando entre el 7% y 36% para hombres según la edad y entre el 5% y 22% en mujeres entre 40 y 55 años. Aplicando la definición *EGIR* también en individuos no diabéticos, se obtiene una menor prevalencia *global* del SM en Europa: 13,0%, 16% en hombres y 9,7% en mujeres. Esta última

prevalencia es similar a la obtenida en población francesa aplicando los criterios ATP III (17% en hombres y 10% en mujeres)¹².

En **España**, el estudio VIVA (Variability of the Insulin with Visceral Adiposity) también ha descrito una mayor prevalencia *global* del SM cuando se aplican los criterios de la OMS (19,3% vs 15,5%- EGIR-)¹³. Aplicando los criterios de la OMS, se obtuvo una prevalencia del SM *en hombres de 22,1% y en mujeres de 17,1%*. Al aplicar la definición EGIR, se obtuvo una prevalencia *en hombres de 15,6% y en mujeres de 15,4%*.

Destaca la mayor prevalencia del SM en las mujeres españolas respecto a las europeas.

Estos datos muestran que el SM, independientemente de la definición empleada, tiene una prevalencia elevada tanto en población europea como española, lo que tiene importantes implicaciones para la planificación de la asistencia sanitaria.

Datos preliminares del estudio descriptivo realizado en población rural y urbana de la provincia de Segovia con criterios ATP III, muestran una prevalencia global del SM de 14,2% (en hombres: 11,8% y en mujeres: 16,3%), que aumenta con la edad¹⁴. Esta tendencia del SM también se ha puesto de manifiesto en un trabajo reciente realizado en población de la Comunidad Canaria con aplicación de criterios ATP III (prevalencia global del SM: 24,4%), en el que se observa un notable aumento de la prevalencia del SM en los grupos de edad avanzada. De modo que en el grupo de edad de 18 a 44 años la prevalencia fue de 10,1%, mientras que en el grupo de 45 a 74 años fue casi cuatro veces superior (38,5%)¹⁵. En otros estudios realizados tanto en población americana⁷ como en población europea¹⁶ también encuentran que la prevalencia del SM aumenta con la edad en ambos sexos, especialmente a partir de los sesenta años de edad, independientemente de los criterios de definición del SM utilizados en cada uno de ellos. También se observa que en mujeres con edad premenopáusica, la prevalencia del SM es menor que en el grupo de varones con edades equivalentes, pero tras la menopausia esta

prevalencia aumenta alcanzando valores comparables a los de los hombres hacia los setenta años¹⁷. Por tanto, la **edad** se ha convertido en un factor crítico y en un instrumento esencial de **predicción** para el potencial desarrollo del **SM**.

La incidencia del SM se comporta de manera similar en cada una de las etnias diferentes (por ejemplo, aumenta con la edad). Sin embargo, la prevalencia del SM varía entre los diferentes grupos étnicos, aunque no se conocen las causas de estas diferencias étnicas, con los datos disponibles se sospecha que puedan deberse a la interacción genes / ambiente, como apoya un estudio realizado en individuos de raza blanca (n = 5581), negra (n = 3305) y mejicanos (n = 3477) residentes en Estados Unidos, que obtuvo distintas prevalencias en cada etnia: 17,4% en la población raza negra, 24% en la población mejicana y 23,6% en la población de raza blanca (criterios ATP III). Las diferencias étnicas persistieron incluso después de ajustar por edad, índice de masa corporal (IMC), consumo de alcohol y tabaco, nivel socioeconómico y grado de actividad física¹⁸.

La prevalencia del SM, independientemente de la definición empleada y del grupo étnico estudiado, aumenta a medida que la población envejece y la prevalencia de obesidad también aumenta en los grupos de edad más avanzados (> 50 años)¹⁹, lo que conlleva un aumento paralelo de la incidencia de DM tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares¹⁷.

1.4 FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO

1.4.1 Acciones de la insulina¹

La insulina es la principal hormona anabólica y anticatabólica en el ser humano. Los principales efectos metabólicos de la insulina afectan al músculo, al tejido adiposo y al hígado²⁰.

En el **músculo esquelético**, la insulina estimula la captación de glucosa, que se dirige hacia la síntesis de glucógeno. Además, la insulina estimula la

captación y el transporte de aminoácidos en el músculo y su incorporación a proteínas (síntesis proteica). La insulina también facilita la captación transcelular de ácidos grasos no esterificados (AGNE) en el músculo esquelético, en el hígado y en el tejido adiposo, estimulando la síntesis de triglicéridos en estos tejidos.

El **tejido adiposo** es un órgano de síntesis muy activo, siendo el principal tejido con actividad lipolítica, por tanto, con capacidad de liberar AGNE a la circulación sanguínea. La insulina ejerce dos acciones, por un lado, favorece la adipogénesis (síntesis de triglicéridos) y, por otro lado, una acción antilipolítica, lo que conduce a una disminución en la liberación de AGNE desde el tejido adiposo. El *efecto antilipolítico de la insulina es muy importante* y representa más del 90% del impacto fisiológico de las concentraciones circulantes de dicha hormona en condiciones normales.

El metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas está regulado e integrado en el organismo. Esta delicada **homeostasis** asegura, en cualquier circunstancia, una oferta de sustratos energéticos (como la glucosa) a los tejidos más importantes, como el cerebro, incapaz de autoabastecerse durante el ayuno. Esta circunstancia es congruente con que siempre se detecte glucosa en sangre en una concentración cambiante, pero dentro de unos límites estrechos (de 80 a 110 mg/dl ó 3,6 a 5,8 mmol/l).

Cuando la glucosa está en la sangre, es transferida a los tejidos, como músculo esquelético y cardíaco, tejido adiposo y otros, cuyo *transporte al interior* es facilitado por la hormona **insulina**, mientras que en otros tejidos (*sistema nervioso*) es trasladada al interior de las células (neuronas) sin la intervención de la insulina (**difusión transgradiente**). El transporte es facilitado (difusión – facilitación) por una familia de **proteínas (glucotransportadoras)** que entran y salen varias veces a través de la membrana celular. La localización, denominación y funciones de estas proteínas son diferentes para cada uno de sus siete miembros identificados.

La homeostasis de la glucosa exige un control neuroendocrino y metabólico, en el que la hormona insulina ejerce un papel primordial. Cualquier oscilación en los niveles de glucemia se acompaña de la variación apropiada en la concentración de insulina en sangre. Esta interrelación está centrada en el órgano multicelular de Langerhans, productor de insulina, glucagón y somatostatina, los cuales actúan de forma coordinada con otras hormonas no insulares, como el cortisol y la hormona del crecimiento.

La insulina aumenta de manera muy rápida el transporte de glucosa como consecuencia del rápido incremento de las proteínas glucotransportadoras GLUT4 en la superficie de células musculares y de adipositos, proceso defectuoso en la mayor parte de las situaciones de resistencia a la insulina.

Otra de las acciones de la insulina es que existe una relación lineal entre la concentración de insulina en el líquido intersticial y la utilización de glucosa en el tejido muscular esquelético. Es la insulina presente en el líquido intersticial la que se une y activa su receptor específico en las células musculares. Además, esta llegada de la insulina a las fibras musculares esqueléticas está controlada por la actividad de las células endoteliales de los capilares, porque la insulina aumenta el flujo sanguíneo en el músculo esquelético a través de la liberación de óxido nítrico (NO) desde el endotelio vascular.

1.4.2 Mecanismos moleculares de acción de la insulina¹

La insulina es una hormona sintetizada por las células β del páncreas y secretada a la sangre para posteriormente unirse al receptor de la insulina (situado en la superficie celular) presente en los tejidos diana: Hígado, músculo y tejido adiposo. El receptor de la insulina es una proteína heterotetramérica compuesta por dos subunidades alfa idénticas extracelulares y dos subunidades beta transmembrana también idénticas entre sí y unidas por puentes disulfuro. Las unidades alfa contienen los "sitios" de unión de la

insulina. Tras la unión insulina – receptor, la subunidad beta se autofosforila, produciéndose un aumento de la actividad catalítica tirosinacinasas de ésta que a su vez, fosforila diversos sustratos proteicos endógenos, que son denominados IRS-1 (insulin receptor substrate-1), IRS-2, IRS-3, IRS-4, GAB1, Cbl y Shc, que actúan como proteínas intracelulares de anclaje para otras proteínas y estimulan una serie de cascadas de reacciones de fosforilación y desfosforilación catalizadas por enzimas como la fosfatidilinositol-3-quinasa, o por enzimas quinasas asociadas a microtúbulos (MAP) con la consiguiente consecución de acontecimientos producidos por la acción de la insulina, como son el transporte de glucosa al interior de las células (acción rápida), síntesis de glucógeno, síntesis proteica, síntesis de ácidos grasos (acciones intermedias) y crecimiento celular, transcripción y expresión génica (acciones tardías)²¹.

1.4.3 Mecanismos responsables del desarrollo de la resistencia a la insulina (RI)

Los mecanismos por los que aparece RI son múltiples y están sujetos a variabilidad interindividual. Se clasifican según el nivel “topográfico”: a) *nivel pre-receptor*, antes de la unión insulina – receptor, b) *nivel receptor*, en la unión insulina – receptor, o c) *nivel post-receptor*, tras la unión de insulina – receptor. Las dos primeras situaciones pueden deberse a la presencia de moléculas en la sangre circulante (anticuerpos, proteínas neutralizantes) que interfieren con el contacto entre la insulina y su receptor celular (anticuerpos antiinsulina).

Los **defectos post-receptor son los más frecuentes** en situaciones patológicas de mayor prevalencia clínico – epidemiológica (obesidad, DM tipo 2) y están asociados a una o varias de las siguientes alteraciones:

- a) *Defectos en las vías de transmisión de señales generadas tras la unión de la insulina al receptor*, como alteraciones en la actividad del receptor de la insulina, en la activación de proteínas IRS o de la

fosfatidilinositol-3-quinasa, como se ha detectado en el músculo esquelético en pacientes con DM tipo 2²².

- b) *Antagonismo de la acción de la insulina por adipocitocinas derivadas del tejido adiposo.* El adiposito no sólo es un depósito activo de triglicéridos, sino que es una célula secretora de señales químicas llamadas adipocitocinas, como la leptina, el TNF- α , la resistina, adiponectina o la proteína acrp30, que tienen efectos paracrinos y autocrinos, y otras que pueden modular la actividad de otros tejidos sensibles a la insulina (efecto endocrino). Por ejemplo, el TNF- α promueve la RI en diferentes tejidos y puede generar un estado de RI por inhibir la autofosforilación de los residuos de tirosina de la subunidad beta del receptor de insulina, sobre todo cuando existe obesidad y DM tipo 2²³. En cuanto a los niveles de leptina, están incrementados en individuos con RI, obesidad y dislipemias²⁴. Por el contrario, los niveles de adiponectina están inversamente correlacionados con la RI y con la tolerancia a la glucosa²⁵. Varios estudios han demostrado que en modelos animales de obesidad y diabetes mellitus la administración de adiponectina incrementa la oxidación de ácidos grasos en el músculo, disminuye la producción hepática de glucosa y promueve la pérdida de peso, mejorando la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa²⁶. El papel de la resistina todavía no está establecido. También se ha propuesto que la interleucina-6 (IL-6) podría ser la responsable de las alteraciones del perfil lipídico (hipertrigliceridemia, descenso de la fracción cHDL), que son típicas del Síndrome de RI²⁷.
- c) *Antagonismo por niveles elevados de ácidos grasos no esterificados (AGNE) y / o ácidos grasos libres (AGL) que acompañan a los estados de DM tipo 2 y obesidad.* En la DM tipo 2 o en la obesidad las concentraciones plasmáticas de AGNE están muy aumentadas, por lo que se les atribuye un papel importante en el desarrollo y perpetuación de la RI, ya que los AGL interfieren con los procesos de captación, transporte y utilización de glucosa inducidos por la insulina en el músculo esquelético y cardíaco. El mecanismo por el que los AGL ejercen su acción antiinsulínica es su efecto inactivador o

reductor de la activación de proteínas clave, como IRS o fosfatidilinositol-3-cinasa, en la transmisión de señales postreceptor¹.

- d) RI y factor genético. Neel²⁸ creó el concepto de genotipo “ahorrador”, integrado por determinados genes, que podrían conferir susceptibilidad individual o de tipo étnico a la aparición de RI. La hipótesis del genotipo “ahorrador” (thrifty genotype) propone que la selección genética habría favorecido a aquellos con los que se lograra una conservación energética óptima que permitiera a los organismos individuales sobrevivir durante los períodos de hambre. En época de abundancia de alimentos, como sucede en los países occidentales (sedentarismo, ingestión elevada de grasas saturadas y de azúcares de absorción rápida), los efectos de los “genes ahorradores” serían perjudiciales al favorecer el desarrollo de obesidad, DM tipo 2 y RI²⁹.
- e) *Aumento del estrés oxidativo*^{30,31}: El estrés oxidativo asociado a disfunción endotelial precoz en la obesidad, DM tipo 2 y en otras asociaciones del SM, inhibe la señalización del receptor de insulina y reduce la efectividad de su acción, promoviendo o potenciando RI.
- f) *Las situaciones fisiopatológicas* caracterizadas por una producción inapropiada de determinadas hormonas contrarreguladoras opuestas a la acción de la insulina, como la hormona del crecimiento (por ejemplo, en la acromegalia) o catecolaminas (por ejemplo, en el feocromocitoma) contribuyen a estados poco intensos de RI y sus consecuencias (por ejemplo, hiperglucemia, HTA, dislipemia)^{32,33}.

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

1.4.4 Resistencia a la insulina en los ciclos vitales

1.4.4.1 Infancia y adolescencia

Los niños con bajo peso al nacer tienen mayor riesgo de padecer DM y otros síndromes asociados a RI y, como consecuencia, mayor riesgo cardiovascular³⁴.

En la pubertad se produce un estado fisiológico de RI, manifestándose en las niñas en el estadio II de Tanner y en los niños en el estadio III^{35,36}.

1.4.4.2 Envejecimiento

Con el aumento de la edad, se produce una disminución de la masa magra y un incremento de la masa grasa, disminuyendo la sensibilidad a la insulina de forma fisiológica³⁷.

El envejecimiento junto a la obesidad pueden contribuir a un 35 % ó más de la RI.

1.4.4.3 Embarazo¹

Se distinguen dos fases durante el embarazo:

En las primeras 20 semanas de gestación, se produce un estado de anabolismo materno: Hay una actividad aumentada de la célula beta por el estímulo de estrógenos y progesterona, con hipersecreción insulínica; También aumentan los depósitos de glucógeno hepático y disminuye la liberación hepática de glucosa y, por último, aumentan los depósitos maternos de triglicéridos con disminución de la lipólisis.

En la segunda mitad de la gestación, se produce una fase de catabolismo lipídico, con incremento de la lipólisis y la hipertrigliceridemia alcanza valores máximos al final de la gestación, porque se utilizan como sustrato por la glándula mamaria (lactogénesis). El aumento de lactógeno placentario desempeña un importante papel en la aparición de la RI, a lo que contribuyen otras hormonas con acción antagonista de la insulina, como el cortisol, la prolactina y la progesterona maternas. Durante la gestación normal, la presencia de RI en la madre es fisiológica y representa un mecanismo adaptativo para asegurar el aporte de glucosa y de otros nutrientes al feto, que los necesita para su crecimiento intrauterino.

1.4.5 Interacción genes y estilo de vida. Genes candidatos para el SM

El SM tiene un carácter poligénico que plantea un reto complejo para la descripción de los genes implicados. Este componente genético está modulado por factores ambientales, fundamentalmente por el estilo de vida (tipo de dieta, sedentarismo, consumo de alcohol y tabaquismo)^{38,39}. El efecto de la interacción entre los factores genéticos y ambientales es mayor que considerando ambos por separado⁴⁰.

Los genes que se cree que están asociados con el SM son los que se relacionan con la regulación de la homeostasis de la glucosa (GLUT-1, GLUT-4, hexoquinasa II, fosfofructo quinasa, glucógeno sintetasa, calpaina 10), la secreción y acción de la insulina (IRS 1-4, Shc, fosfatidil - inositol 3 quinasa alfa y beta), sensibilidad / resistencia a la insulina (PPAR gamma, PC - 1), el metabolismo lipídico (lipoproteína lipasa, lipasa hepática, proteína intestinal de unión a ácidos grasos) y / o la obesidad central (leptina, receptor de leptina, receptores β_2 y β_3 adrenérgicos, UCP1, UCP2, UCP3, TNF α , receptor TNF α , neuropéptido "Y", resistina y adiponectina)⁴¹.

1.4.5.1 Genes de enzimas del metabolismo de la glucosa

1.4.5.1.1 Gen de la enzima glucógeno sintetasa

La asociación de polimorfismos diferentes en el gen de la glucógeno sintetasa con los distintos componentes del SM son controvertidos en el momento actual.

1.4.5.2 Genes relacionados con la acción de la insulina

1.4.5.2.1 Gen del sustrato del receptor de insulín (IRS-1)

El IRS-1 es uno de los sustratos proteicos endógenos fosforilados por la subunidad beta del receptor de insulina, cuyo gen se localiza en el cromosoma 2 (2q36). El polimorfismo Gly972Arg se ha asociado a RI⁴², a mayor riesgo de desarrollar DM⁴³ tipo 2 y a enfermedad cardiovascular⁴⁴.

Los estudios sobre genes que codifican otras proteínas de la familia del sustrato del receptor de insulina (IRS-2, IRS-3, IRS-4) no son concluyentes.

1.4.5.3 Genes relacionados con la sensibilidad / resistencia a la insulina

1.4.5.3.1 PPAR gamma

Los receptores activadores de proliferación del peroxisoma gamma (PPARs) son receptores nucleares que pertenecen a la familia de factores de transcripción activados por ligandos⁴⁵. Se han descrito tres subtipos de PPARs: alfa, beta y gamma⁴⁶. El receptor PPAR gamma se expresa fundamentalmente en el tejido adiposo, y es activado por ligandos naturales (ácidos grasos y prostanoides) y de síntesis como las tiazolidinedionas, que se unen al receptor estimulando la diferenciación de los adipocitos y la expresión de diversos genes. Estudios recientes sugieren que el gen del PPAR gamma-2 es uno de los genes potenciales candidatos que predisponen al SM, incluyendo obesidad

central, mayores niveles de insulina, triglicéridos y menores niveles de colesterol-HDL. Los resultados obtenidos recientemente en el grupo de trabajo del Profesor Serrano Ríos, realizado con 464 sujetos de la población general española (de 35 a 64 años de edad) sugieren que el polimorfismo Pro12Ala en el exón B del gen PPAR gamma-2 promueve la deposición periférica de tejido adiposo y el incremento de la sensibilidad a la insulina en relación al IMC^{47,48}. Además, se ha descrito una interacción entre este gen y la ingesta de ácidos grasos de la dieta, demostrando que cuando el cociente ácidos grasos poli-insaturados / saturados procedentes de la dieta es bajo la media del IMC en los portadores de la mutación es mayor que en los individuos con genotipo normal⁴⁹.

1.4.5.3.2 Glicoproteína de membrana (PC-1)

La glicoproteína de membrana PC-1 es una proteína transmembrana presente en la mayoría de las células relacionada con la resistencia a la insulina ya que actúa inhibiendo la actividad tirosincinasa del receptor de insulina. El gen de PC-1 está localizado en el cromosoma 6 (6q22-q23). La variante polimórfica K121Q (sustitución de lisina por glutamina en el codón 121) se ha asociado con sobreexpresión de la proteína y con resistencia a la insulina en algunos estudios realizados en población caucasoide⁵⁰⁻⁵², pero no en otros estudios⁵³.

1.4.5.4 Genes relacionados con el metabolismo lipídico

1.4.5.4.1 Lipoproteína lipasa (LPL)

La LPL es una enzima lipolítica del endotelio capilar del músculo y del tejido adiposo. Se han descrito varias mutaciones en el gen de la LPL, como responsables de una pérdida total o parcial de la actividad catalítica de este enzima⁵⁴. El polimorfismo Asn291Ser en el gen de la LPL se ha asociado con niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de cHDL y arteriosclerosis prematura⁵⁵.

1.4.5.4.2 Lipasa hepática (LH)

La lipasa hepática puede hidrolizar triglicéridos y fosfolípidos en todas las lipoproteínas. Se han descrito mutaciones en el promotor del gen de la LH y en diferentes exones de dicho gen que producen deficiencias de LH, asociadas a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular prematura. La sustitución G-250-A en el promotor parece asociarse con dislipemia y RI en sujetos sanos y en miembros de familias con hiperlipemia familiar combinada⁵⁶.

1.4.5.4.3 Proteína intestinal de unión a ácidos grasos (IFABP)

La proteína intestinal de unión a ácidos grasos se expresa en células epiteliales del intestino delgado, e interviene en la absorción y el transporte intracelular de los ácidos grasos. Alteraciones en la función de la proteína podrían repercutir en un incremento de la absorción de ácidos grasos y en su oxidación, produciendo RI. El polimorfismo Ala54Thr descrito en el gen de la IFABP se ha asociado con RI en indios Pima⁵⁷ y en población japonesa⁵⁸, pero no en población caucasoide⁵⁹.

1.4.5.5 Genes relacionados con obesidad

1.4.5.5.1 Proteínas desacoplantes de la termogénesis

Los tres componentes de esta familia de proteínas (UCP1, UCP2, UCP3) localizados en la membrana interna mitocondrial tienen un papel importante en la regulación de la termogénesis a través del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en la cadena respiratoria mitocondrial, disipando la energía en forma de calor en vez de la formación de ATP⁶⁰. La UCP1 se expresa exclusivamente en el tejido adiposo marrón, la UCP2 en diversos tejidos (incluido el tejido adiposo marrón) y la UCP3 en el músculo

esquelético³⁹. El gen que codifica para UCP1 se localiza en el cromosoma 4 (4q28-q31). La presencia de la variante – 3826 A \neq G en la región del promotor del gen de UCP1 se ha asociado con una reducción de la expresión de la proteína y con obesidad⁶¹.

1.4.5.5.2 Receptor beta3-adrenérgico

El receptor beta3-adrenérgico se expresa en tejido graso visceral humano y juega un papel importante en el gasto energético a través de la estimulación de la termogénesis. El gen que codifica este adrenoreceptor se localiza en el cromosoma 8 (8p12-p11.2). El polimorfismo Trp64Arg del gen de este receptor se ha asociado con obesidad visceral⁶². Es probable que la estimulación de la termogénesis inducida por el receptor beta3-adrenérgico esté mediada por UCP1 y se ha descrito un efecto aditivo del polimorfismo Trp64Arg del receptor beta3-adrenérgico con el – 3826 A \neq G de la UCP1 en el desarrollo de obesidad⁶³.

1.4.5.5.3 Receptor beta2-adrenérgico

El receptor beta2-adrenérgico está codificado en el cromosoma 5 (5p31-q32) y es el principal receptor lipolítico en el tejido adiposo blanco⁶². Aunque se han publicado resultados discordantes, es posible que el polimorfismo Gln27Glu juegue un papel importante en el fenotipo de obesidad y DM tipo 2⁶⁴, y que la asociación descrita del alelo Glu27 con dichos fenotipos difiera en función de la naturaleza étnica, el sexo y el grado de obesidad.

1.4.5.5.4 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa)

El TNF alfa es una citoquina que participa como mediador en la respuesta inflamatoria en adipocitos y en el músculo esquelético. El trabajo pionero de Fernández Real y cols⁶⁵ en España ha demostrado que el TNF alfa desempeña una función reguladora en la fisiopatología de la resistencia a la

insulina. El aumento de la expresión de TNF alfa (se ha detectado en sujetos obesos) induce resistencia a la insulina, debido a su capacidad de fosforilar la serina del sustrato del receptor de la insulina, disminuyendo así la actividad tirosincinasa del receptor de la insulina⁶⁶⁻⁶⁸. Puede producir RI por inhibición de la autofosforilación de los residuos de tirosina de la subunidad beta de la insulina⁶⁹. Además, se ha descrito un polimorfismo en la región del promotor del gen que codifica para esta citoquina (308G / A), localizado en el cromosoma 6 (6p21.3), que parece estar asociado a RI y obesidad⁷⁰, aunque se han publicado resultados controvertidos al respecto y es necesario realizar más estudios de asociación y ligamiento. En los seres humanos existe evidencia de que las citoquinas pueden regular o ser reguladas por la composición corporal y la resistencia a la insulina. También se ha observado una asociación entre las concentraciones plasmáticas de TNF alfa, presión arterial sistólica y resistencia a la insulina⁷¹. Estudios genéticos realizados en indios Pima han encontrado una asociación entre la cantidad de grasa corporal y un marcador próximo al locus del gen del TNF alfa⁷².

1.4.5.5 Leptina y Receptor de Leptina

La leptina se sintetiza en el tejido adiposo actuando en el hipotálamo sobre receptores específicos y, de esta manera, informa del nivel de reservas grasas.

Estudios recientes sugieren una interrelación compleja entre leptina y RI. No obstante, la relación entre RI y leptina es una asociación interesante, porque la RI fue propuesta como una adaptación para el mantenimiento del peso mucho tiempo antes que el descubrimiento de la leptina. La leptina es una molécula que regula acciones diferentes en el proceso inflamatorio sobre un receptor de la familia de IL-6. Se cree que la señal de leptina, vía receptores de leptina, interacciona con el sistema nervioso simpático^{73,74}. El gen del receptor de leptina ha sido implicado en la regulación de la presión arterial en humanos.

Ninguna mutación en la molécula de leptina ni en su receptor se ha podido relacionar con obesidad en humanos, excepto en casos muy raros de obesidad familiar infantil con hipogonadismo⁷⁵.

1.4.5.5.6 Adiponectina

La adiponectina es una proteína específica del tejido adiposo (30 KDa) cuyos niveles plasmáticos están inversamente correlacionados con la RI²⁵ y cuya expresión está reducida en casos de obesidad⁷⁶. Los “polimorfismos simples de nucleótidos” (SNPs) 45T \leftrightarrow G y 276G \leftrightarrow T, descritos en el gen que codifica para adiponectina (localizado en el cromosoma 3q27), se han asociado con un aumento en el riesgo para diabetes mellitus tipo 2, y con una mayor RI en sujetos portadores de los genotipos G/ G en las posiciones 45 y 276⁷⁷. En este estudio el alelo G en la posición 276 se asociaba linealmente con niveles plasmáticos menores de adiponectina. Debido a que **la hipoadiponectinemia se ha asociado con RI y obesidad**, se sugiere que pueda ser un defecto determinado genéticamente que contribuye a las alteraciones del SM.

1.4.5.5.7 Calpaina 10

La calpaina 10 es una proteasa cuya expresión tanto en el músculo como en el tejido pancreático, está disminuida en sujetos no diabéticos que presentan el genotipo G / G del polimorfismo UCSNP-43⁷⁸. Actualmente, y especialmente en ciertos grupos étnicos (Indios Pima), el gen de la calpaina 10 es entre los genes candidatos, el que contribuye con mayor fuerza al presunto perfil genómico de la DM tipo 2.

Existen otros genes candidatos relacionados con obesidad, como los que codifican para el Neuropeptido Y, y resistina, sin resultados concluyentes.

1.4.6. Factores ambientales

Existen evidencias de que el ejercicio físico, la pérdida de peso y una dieta adecuada atenúan varios componentes del SM, y en consecuencia reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular y favorecen la longevidad independientemente del genotipo de cada individuo.

Durante la realización de ejercicio físico se produce un mayor desplazamiento de receptores de insulina a la superficie celular, una disminución de la acumulación lipídica en el músculo esquelético e incluso una composición lipídica de la membrana de las células más favorable en términos fisiológicos, lo que da lugar a una efectividad mayor de la acción de la insulina. Estudios distintos establecen que una actividad física aeróbica realizada regularmente previene significativamente la aparición de DM tipo 2, ó la conversión de intolerancia a la glucosa en hiperglucemia clínica independientemente de la etnia y de la pérdida de peso^{79,80}.

Numerosos datos experimentales, clínicos y epidemiológicos revelan un efecto importante de la calidad / cantidad de la dieta, ingesta de alcohol y tabaquismo en la génesis y desarrollo de la RI, SM y enfermedad cardiovascular. El mayor perjuicio proviene del excesivo consumo de grasa total, grasa saturada y colesterol total, con un beneficio de la dieta mediterránea. Una dieta rica en ácidos grasos insaturados de cadena larga se asocia a una mayor sensibilidad a la insulina en humanos con enfermedad cardiovascular o sin ella⁸¹, y a una disminución del tejido graso abdominal⁸². De otra manera, existen evidencias de que una dieta rica en ácidos grasos saturados aumenta el riesgo de desarrollar SM y enfermedad cardiovascular⁸³.

Parece deseable prestar atención no solo a medidas restrictivas, sino promover el aumento en el consumo de vegetales, frutas y cereales⁸⁴. Las legumbres y las hortalizas son alimentos con un bajo índice glucémico (potencial para promover elevación de los niveles de glucosa en plasma), por lo que algunos estudios indican que una dieta con alto contenido en aquéllos y,

por tanto bajo índice glucémico, previene la enfermedad cardiovascular en individuos sanos y en diabéticos⁸⁵.

Tiene especial interés el estudio del efecto de consumo de lácteos (yogures y leches fermentadas) sobre el desarrollo de DM tipo 2 y / o la RI en el SM. Los resultados del estudio CARDIA, revelan una relación inversa entre el consumo de lácteos y la incidencia de los componentes de la RI.

Los ácidos grasos n-3, las vitaminas antioxidantes (especialmente la E y C), el ácido fólico y la L-arginina parecen tener un efecto beneficioso en la función del endotelio vascular, por lo que parecen tener un efecto beneficioso en la protección cardiovascular⁸⁶.

Dada la importancia sanitaria del tipo de alimentación seguida por los distintos individuos, se han realizado estudios para mejorar la fiabilidad de los métodos de control de la ingesta.

Para conocer la ingesta total es necesario registrar tanto los alimentos que se consumen en el propio domicilio como fuera de él⁸⁷. El método más utilizado para conseguir información sobre la ingesta de alimentos es el recuerdo de 24 horas⁸⁸⁻⁸⁹. El registro de las cantidades es difícil y subjetivo, y la memoria del entrevistado hace que se olviden con frecuencia algunos alimentos. Los registros de 2-5 días resultan los más recomendables, ya que si se prolonga su aplicación a 7 días, las respuestas empiezan a ser menos fiables⁹⁰⁻⁹¹.

El tabaquismo está asociado con un efecto acelerador en el avance o progresión de la enfermedad arterioesclerótica tanto en fumadores activos como en fumadores pasivos. Los efectos proarterioescleróticos del tabaco parecen ser acumulativos e irreversibles, incluso cuando el individuo ha abandonado el hábito⁹².

Por último, los efectos del consumo de alcohol son dosis-dependiente, con lo que su consumo excesivo potencia el riesgo de enfermedad cardiovascular, aunque existen datos que muestran que el consumo moderado de alcohol (< 100 g / semana) se asocia con una menor incidencia de RI y DM tipo 2⁹³.

1.4.7 Factores sociodemográficos

Cuando se estudian los factores de riesgo que favorecen el origen y desarrollo de los componentes del SM es importante considerar aspectos sociodemográficos junto a factores biológicos.

Estudios realizados en población rural y urbana muestran que algunos componentes del SM como la hipertrigliceridemia, los niveles bajos de cHDL y la obesidad total son más prevalentes en población urbana que en población rural⁹⁴.

Por otro lado, la prevalencia de obesidad es mayor en los países desarrollados que en los subdesarrollados, aunque en algunos de países (por ejemplo, Brasil) coexisten obesidad y malnutrición con impacto equivalente.

1.5 CONSECUENCIAS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

1.5.1 Resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular¹

Los datos epidemiológicos disponibles en la actualidad sugieren que la RI es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular⁹⁵. Es frecuente observar clínicamente que individuos con hiperinsulinemia (un indicador de RI), pero con tolerancia normal a la glucosa, acumulan un mayor número de factores de riesgo cardiovascular que aquéllos con normoinsulinemia⁹⁶. En todo

caso, el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares en individuos con RI depende del grado de la misma RI, de la presencia de otras anomalías asociadas y de la capacidad de compensación de estos defectos.

Las observaciones epidemiológicas no siempre son concordantes. Por un lado, la hiperinsulinemia se ha establecido como factor de riesgo o como precursor de enfermedad coronaria en diferentes estudios, como el Busselton Study en Australia⁹⁷, el Helsinki Policeman Study en Finlandia⁹⁸, el Paris Prospective Study en Francia⁹⁹, el San Antonio Heart Study en EE.UU.¹⁰⁰ y el Bruneck Study en Italia¹⁰¹. En este último estudio se encontró una relación (curva en U) entre insulinemia en ayunas y a las dos horas postsobrecarga de glucosa, con la incidencia de enfermedad coronaria. También el Quebec Cardiovascular Study¹⁰² demostró que la insulina puede considerarse un factor de riesgo cardiovascular independiente tras ajustar los resultados por dislipemias y otras variables. Sin embargo, otros estudios no confirman estos hallazgos¹⁰³.

Inicialmente, se postuló que la RI y la consecuente hiperinsulinemia compensadora constituían el nexo de unión entre los diferentes componentes del SM, y por tanto, su relación con la enfermedad cardiovascular. Actualmente, esta hipótesis es motivo de debate.

Por un lado, hay estudios epidemiológicos que indican que la RI puede predisponer a desarrollar DM tipo 2, dislipemia e hipertensión arterial de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo. El estudio prospectivo "San Antonio Heart Study"¹⁰⁴ encontró que un porcentaje elevado de individuos que al inicio del estudio presentaban hiperinsulinemia desarrollaban con mayor frecuencia diabetes (12,2 % vs 2,2 %), dislipemia y /o hipertensión arterial (11,4 % vs 5,5 %) en un plazo de 8 años.

Por otra parte, Sakkinen et al¹⁰⁵ aplicando el análisis factorial, encontraron que tanto en individuos no diabéticos como en diabéticos tipo 2, la RI no se asocia con la misma fuerza estadística a todos los componentes del SM, sino que la potencia de asociación es elevada en el caso de la obesidad

visceral, hiperglucemia y / o dislipemia, y menor en el caso de la hipertensión arterial.

Como se ha referido previamente, diversos estudios han permitido comprobar que la **hiperinsulinemia compensadora que acompaña a la RI potencia el riesgo de enfermedad cardiovascular** actuando a niveles distintos. Por un lado, la insulina estimula la entrada en el hígado de ácidos grasos procedentes de la circulación esplénica, promoviendo un aumento en la síntesis de TG-VLDL¹⁰⁶. Parece que la reducción concomitante de la acción lipoproteínlipasa en el hígado y en los tejidos periféricos genere la síntesis de partículas LDL “pequeñas y densas”, que se unen fácilmente a proteoglicanos de la matriz extracelular arterial¹⁰⁷. Por otro lado, la insulina también estimula la proliferación del músculo liso vascular¹⁰⁸, la actividad del receptor LDL, la síntesis de colesterol¹⁰⁹ y la síntesis de colágeno¹¹⁰, e inhibe la resorción de la placa de ateroma¹¹¹. Todas estas acciones de la insulina favorecen el proceso de arteriosclerosis cuando existe RI.

La relación entre RI y aterogénesis implica mecanismos diferentes combinados, como efecto sobre los lípidos, elevación del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), incremento del fibrinógeno, disfunción endotelial y aumento del tono vascular^{36,112} (fig. 1).

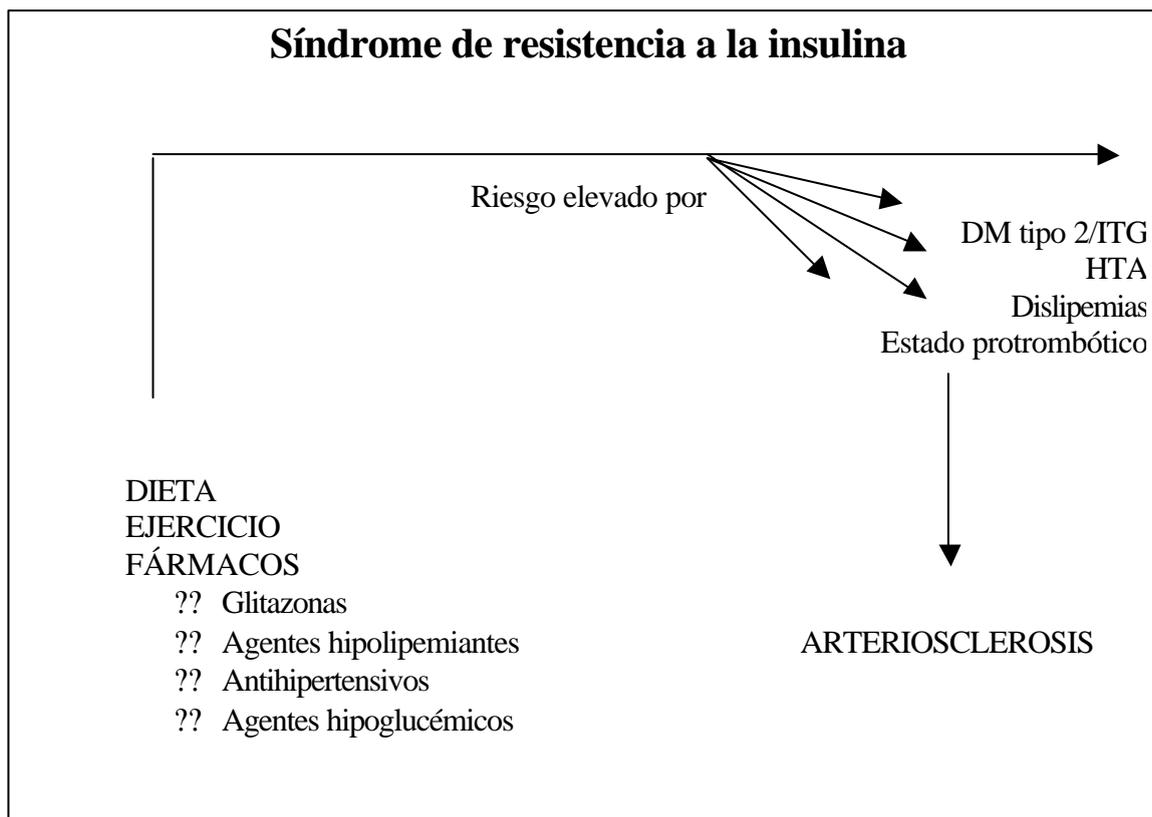


Fig 1. Impacto del síndrome de resistencia a la insulina sobre el proceso aterosclerótico.

1.5.2 Edad, Obesidad y Resistencia a la insulina

La asociación entre RI y enfermedad cardiovascular se observa en individuos de edad avanzada. Parece que existe un declive fisiológico en la sensibilidad a la insulina relacionado con la edad avanzada^{113,37}. Imbeault et al¹¹⁴ muestran que la tolerancia a la glucosa no difiere entre individuos jóvenes y de edad media cuando los datos se ajustan por el área de tejido adiposo visceral, lo que apoyando resultados obtenidos previamente por otros autores³⁷, induce a pensar que **es el depósito de tejido graso visceral más que la edad lo que afecta a la homeostasis de la glucosa**. El envejecimiento se acompaña de una redistribución del tejido adiposo corporal, así en individuos jóvenes el tejido adiposo graso se localiza principalmente a nivel subcutáneo, con la edad disminuye el tejido adiposo subcutáneo y aumenta el depósito adiposo visceral¹¹⁵. Este aumento del depósito graso visceral se traduce en un aumento de la circunferencia de la cintura que, como se ha

comprobado en un estudio realizado en hombres, va acompañado de hiperinsulinemia basal y niveles de apolipoproteína B elevados¹¹⁶, y además, este mismo estudio ha descrito que los hombres con hipertrigliceridemia ($\geq 2,0$ mmol/l) presentaban partículas de colesterol LDL menores y densas que los individuos normotriglicéridémicos, así como que el 84 % de los individuos con hiperinsulinemia, niveles altos de apolipoproteína B y partículas de colesterol LDL pequeñas y densas, tenían el fenotipo que ellos llamaron *hypertriglyceridemic waist* (cintura ≥ 100 cm e hipertrigliceridemia ($\geq 2,0$ mmol/l)

La relación entre el patrón de distribución de la grasa y el riesgo de enfermedad cardiovascular es esencial. En un estudio realizado en mujeres de 60-85 años se ha encontrado que el riesgo de aterogénesis depende más de la localización del tejido adiposo intrabdominal que de la obesidad total. Por tanto, el riesgo de enfermedad cardiovascular era mayor en las mujeres con obesidad central o visceral que en las que presentaban un predominio del tejido adiposo periférico¹¹⁷. Como consecuencia de estas observaciones se deduce la importancia de obtener un parámetro antropométrico como la medida del perímetro de la cintura, cuya correlación positiva con la masa grasa abdominal o visceral hace que sea un método de elección en el diagnóstico de RI.

Según resultados obtenidos en un estudio multicéntrico en España¹¹⁸, la prevalencia de obesidad en población general, con edades entre 35-64 años y con un índice de masa corporal $>$ ó igual a 30 es de 31,9%, siendo en hombres un 27,7% y en mujeres un 35,3%. Además, se observó que el porcentaje de obesos aumenta en los individuos con intolerancia a la glucosa en ayunas, tolerancia anormal a la glucosa y diabetes mellitus, tanto en hombres como en mujeres, aumentando más en este último grupo.

En un estudio sobre factores de riesgo cardiovascular realizado en población española de 35-64 años estimaron una prevalencia de obesidad (IMC $>$ ó igual a 30) del 23,7%, un 18,3% en los hombres y un 27,4% en las mujeres¹¹⁹.

Se encontraron diferencias geográficas en la prevalencia de la obesidad en las distintas regiones españolas. El porcentaje de obesos es más elevado en las comunidades autónomas del sureste de España y en las del norte: Cantabria y País Vasco¹¹⁸.

Entre países existen diferencias geográficas también. Así, en Australia, Suecia¹²⁰, o los Países Bajos¹²¹, se han estimado prevalencias de la obesidad (IMC > ó igual a 30) inferiores a las observadas en los estudios realizados en España¹²². En Finlandia¹²³, datos referidos a 1992 estimaban la proporción de hombres obesos (IMC > ó igual a 30) en un 19% y en un 18% para las mujeres, valores muy inferiores a los nuestros. Francia¹²⁴ y Australia tienen las proporciones más bajas de obesidad.

En varios trabajos realizados en diferentes países europeos, se observa una tendencia en aumento de la prevalencia de la obesidad en ambos sexos^{120,123}. Por otro lado, en casi todos los estudios, la prevalencia de la obesidad es más elevada en el grupo de mujeres y se incrementa a medida que aumenta la edad^{118,121,122,123,125}.

1.5.3 Resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2

En la DM tipo 2 suelen coexistir dos defectos fisiopatológicos de secuencia temporal variable (uno antes que el otro): Defecto en la secreción de insulina y resistencia a la acción de dicha hormona en tejidos diana (RI). Ambos están condicionados por la interacción entre genes específicos todavía en estudio (predisposición poligénica) y factores asociados al estilo de vida tanto individual como colectiva (nutrición inadecuada, aporte energético excesivo y / o errores en la composición cualitativa de la dieta; y el sedentarismo excesivo).

La frecuencia de DM está aumentando, tanto en incidencia como en prevalencia. La OMS estima que existen entre 120 y 140 millones de diabéticos en todo el mundo, la mayoría en países desarrollados. En Estados Unidos, los

CDC señalan que entre 1990 y 2000 la prevalencia de DM ha aumentado un 49% (de 4,9 a 7,3%), estrechamente correlacionado con un aumento de la obesidad. En España hay pocos datos sobre tendencias. Las cifras publicadas de prevalencia varían entre 5,5 y 10,3%. Si se refieren a DM diagnosticada oscilan entre 2,8 y 6,4%¹²⁶.

La DM tipo 2 y la obesidad forman un dúo (“diabesidad”, según P. Zimmet¹²⁷) de patogenia multifactorial y poligénica que asocia otros trastornos (dislipemia, HTA) vehiculizados por la RI, lo que produce a largo plazo que se conviertan en componentes del SM.

La historia natural de la DM tipo 2 comienza en los individuos con una predisposición genética junto a determinados estímulos ambientales, desarrollando RI, lo que demanda más secreción de insulina para lograr un nivel óptimo de utilización de glucosa. Esta hipersecreción de insulina (hiperinsulinemia compensadora) por el páncreas, si no es capaz de superar la RI, disminuye con los años, y aparece hiperglucemia postprandial sola (intolerancia a la glucosa) que puede progresar hasta hiperglucemia clínica (DM) sintomática cuando la célula beta ha quedado funcionalmente agotada. El periodo de intolerancia a la glucosa preclínico no es inocuo y los tejidos sufren el efecto de la hiperglucemia (glucotoxicidad), lo que explica que un 30-50% de sujetos con diagnóstico reciente de DM tipo 2, tengan ya complicaciones propias del SM (dislipemia, HTA) o complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía) o macrovasculares (cardiopatía isquémica) o neuropatías (pie diabético).

La RI ocupa un papel primordial en la patogenia de la DM tipo 2, apoyado por argumentos como: a) La RI aparece 10-20 años antes del desarrollo de la DM tipo 2; b) Distintos estudios han encontrado que la aparición de RI es constante en pacientes diabéticos tipo 2, así como en sus familiares de primer grado, no diabéticos¹²⁸; c) Ciertos estudios poblacionales han encontrado que la RI es el factor de predicción más seguro para el futuro desarrollo de DM tipo 2; y d) El retraso de crecimiento intrauterino puede

asociarse al desarrollo de DM tipo 2 y de enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

La RI que se produce en la diabetes gestacional suele asociarse con diferentes manifestaciones del SM (HTA, dislipemia, obesidad visceral, etc,...). Por tanto, se recomienda controlar la posible persistencia de RI en la mujer diagnosticada de diabetes gestacional, una vez acabada la gestación, para evitar que progrese a DM tipo 2 ó SM. En el caso de que persista con DM tras el parto, se pautará tratamiento no farmacológico (cambio de estilo de vida), y si no responde, se añadirá tratamiento farmacológico¹²⁹⁻¹³¹.

Por otra parte, la **intolerancia a la glucosa** es una etapa de transición obligada que precede a la diabetes clínica. No obstante, sólo el 33% de las situaciones de intolerancia a la glucosa terminan desarrollando diabetes, y otro 33% revierte a la normogluceemia si se corrigen factores desencadenantes (obesidad, fármacos) que potenciaron la RI o dificultaron la secreción de insulina¹.

1.5.4 Resistencia a la insulina y dislipemias

En la RI, las anomalías lipídicas más frecuentes son las siguientes:

- ~~///~~ Aumento de los valores de VLDL-TG y de su composición cualitativa (tamaño de partículas, cociente colesterol/triglicéridos).
- ~~///~~ Aumento de los valores de VLDL-APO-B.
- ~~///~~ Descenso de los valores de cHDL.
- ~~///~~ Elevación de los ácidos grasos libres o no esterificados (AGNE).
- ~~///~~ Aumento de la lipemia postprandial.
- ~~///~~ Presencia de partículas “pequeñas y densas” de cLDL¹.

Estas alteraciones en el perfil lipídico por RI agravan esta situación, porque las concentraciones elevadas de AGNE disminuyen la captación de glucosa por el músculo esquelético y aumentan el depósito intracelular (p. ej., músculo, islotes de Langerhans) de TG, lo que empeora la situación de RI

(lipotoxicidad)¹³². Este efecto lipotóxico de la RI se puede dar incluso en ausencia de intolerancia a la glucosa, por el efecto tóxico celular de la hiperglucemia crónica¹³³.

1.5.5 Resistencia a la insulina e hipertensión arterial (HTA)¹

Datos actuales sugieren que la RI y su indicador, la hiperinsulinemia, pueden contribuir a la patogénesis de la HTA. Parece que la RI y la hiperinsulinemia compensadora pueden influirse mutuamente a través de una serie compleja de mecanismos agudos y crónicos que, finalmente regulan la presión arterial.

Se distinguen diferentes mecanismos por los que la RI y la hiperinsulinemia producen HTA. La insulina tiene las siguientes acciones:

- ~~///~~ A nivel renal: La insulina aumenta la resorción de sodio en el túbulo renal influyendo en el sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- ~~///~~ Potencia la actividad simpática en determinadas condiciones experimentales agudas: Aumentando las catecolaminas.
- ~~///~~ Produce alteración de la estructura vascular (proliferación y engrosamiento de la muscular).
- ~~///~~ Altera los flujos catiónicos intracelulares: Disminución del magnesio y aumento del calcio intracelulares.
- ~~///~~ Potencia la aterogénesis.
- ~~///~~ Estimula la producción de óxido nítrico (NO) por el endotelio, y como consecuencia la vasodilatación. Esta vasodilatación mediada por la insulina empeora en ciertas enfermedades con RI (p. ej., obesidad, DM tipo 2).

No obstante, las relaciones RI-HTA varían según numerosos factores^{134,135}, como: a) El grupo étnico. La relación RI e HTA es mayor en sujetos no obesos de raza blanca, o la obesidad reduce esta relación y también

existen diferencias raciales significativas¹³⁶; b) Varios estudios^{134,135} indican que los individuos hipertensos son más resistentes a la insulina que los no hipertensos; Y c) La RI puede, en ocasiones, ejercer un papel patogénico en el desarrollo de la HTA gestacional y de la preeclampsia, ya que coincide con la presencia de marcadores bioquímicos de RI en estos episodios hipertensivos¹³⁷. Por otra parte, la HTA tiene una etiología multifactorial y en algunos estudios cuestionan que la RI contribuya de forma sustancial a su patogenia^{137,138}.

1.5.6 Resistencia a la insulina e inflamación¹

Actualmente, se reconoce el papel de la RI en el proceso inflamatorio^{139,140}. Los reactantes de fase aguda suelen estar aumentados en la RI, por tanto la inflamación crónica subclínica parece actuar como parte del síndrome de RI¹⁴¹. Esta hipótesis implica a numerosas citocinas y factores de crecimiento en la fisiopatología de la RI y de la aterosclerosis, que se agrupan en cuatro categorías¹⁴²: a) Citocinas del tipo de la interleucina-6 (IL-6) y reactantes de la fase aguda como la proteína C reactiva, ambas con niveles elevados en presencia de RI¹⁴³; b) Citocinas del tipo de la interleucina-1 (IL-1-alfa, IL-1-beta, TN-alfa y TN-beta); c) Glucocorticoides; y d) Factores de crecimiento (incluida la insulina).

1.5.7 Resistencia a la insulina y síndrome del ovario poliquístico¹

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) se asocia con frecuencia a la RI y se considera que la insulina es esencial en la génesis del SOP. Estudios recientes han encontrado que el 31-35% de estas pacientes presenta intolerancia oral a la glucosa y del 7,5% al 10% presenta diabetes mellitus en la tercera década de la vida^{144,145}. Del 50 al 80% de las mujeres con SOP son obesas, con lo que se podría pensar que la RI que presentan es secundaria la obesidad, sin embargo, afecta también a las pacientes con índice de masa corporal normal.

La asociación de RI e hiperandrogenismo también se apoya en la prevalencia elevada de DM tipo 2 en los familiares de las pacientes afectadas de SOP, lo que sugiere además una predisposición genética¹⁴⁶. Por otro lado, la utilización de agentes sensibilizantes a la insulina (glitazonas, metformina) mejora el cuadro clínico, disminuyendo tanto el hiperinsulinismo como el hiperandrogenismo con normalización de la función ovárica y restablecimiento de la ovulación¹⁴⁷⁻¹⁵⁰. Hay que considerar que las glitazonas están contraindicadas durante la gestación, y en mujeres en edad fértil deben tomarse medidas anticonceptivas para evitar un embarazo en caso de prescribir glitazonas (rosiglitazona, pioglitazona).

1.6 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Existen métodos directos de diagnóstico de resistencia a la insulina, que precisan toma de múltiples muestras, costosos, complicados y de difícil aplicación en poblaciones grandes. Por esta razón, se han desarrollado métodos indirectos, a través de modelos matemáticos, que expresan las alteraciones metabólicas producidas en la resistencia a la insulina.

1.6.1 Métodos directos (Análisis en muestras reducidas)

1.6.1.1 La técnica del pinzamiento (clamp en terminología anglosajona) **euglucémico hiperinsulinémico (CEH)** se considera el “patrón” de los métodos que cuantifican la sensibilidad a la insulina in vivo. Esta técnica se basa en la administración por vía intravenosa, de una cantidad constante de insulina (previamente definida) y una cantidad variable de glucosa, con el objetivo de mantener la glucemia del individuo en una cifra prefijada de antemano (euglucemia pinzada). La cantidad de glucosa administrada se estima mediante un algoritmo matemático, que tiene en cuenta las concentraciones glucémicas precedentes. La medida básica del CEH es el denominado 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 insulina¹⁵¹.

1.6.1.2 La prueba de supresión pancreática es un procedimiento diseñado para cuantificar la sensibilidad a la insulina que consiste en suprimir la secreción de ésta mediante la administración de fármacos. El protocolo consiste en la administración por vía intravenosa de una cantidad constante de glucosa e insulina, así como de propanolol y epinefrina o bien somatostatina. Debido a su complejidad y a que requiere un equipo sofisticado, es poco viable en la práctica clínica.

1.6.1.3 El modelo mínimo del metabolismo de la glucosa (MMg) se basa en la ruptura del circuito de retroalimentación (feed-back) glucemia/insulinemia, ruptura que no es experimental, sino matemática. Esta técnica se basa en el modelo del comportamiento de la glucemia durante la prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa con obtención frecuente de muestras de sangre (TTIVGMF) y empleando los “mínimos” elementos: Distribución de la glucosa en un único compartimiento, consumo de glucosa por los tejidos periféricos (sensibles e insensibles a la insulina) y producción/consumo hepático de glucosa. La ruptura del feed-back consiste en utilizar la insulinemia durante la TTIVGMF como una entrada del sistema. La resolución del sistema de ecuaciones pretende obtener un índice de sensibilidad a la insulina (S_I) y otro de eficacia de la glucosa (S_G). Este método es extensamente utilizado en investigación por ser el más comparable al del pinzamiento (clamp)¹⁵².

Se ha encontrado correlación buena entre el índice de sensibilidad a la insulina medido con la técnica del pinzamiento (clamp en terminología anglosajona) euglucémico hiperinsulinémico (CEH) y con el modelo mínimo del metabolismo de la glucosa (MMg), hallándose un coeficiente $r = 0,89$ ($p < 0,001$), con una ecuación de regresión entre ambos parámetros de la acción de la insulina: $S_I = 1,94 S_{IP (CLAMP)} - 0,03$ ¹⁵³.

El modelo mínimo del metabolismo de la glucosa (MMg) se realiza tras 12 horas de ayuno, y previa permanencia en decúbito supino 15 minutos antes de iniciarse la prueba. Se mide la glucemia y la insulinemia basal a los -15 minutos y a los -5 minutos. En el tiempo = cero, se administra un bolo de glucosa intravenoso y a los 20 minutos un bolo de insulina intravenosa. Se van obteniendo 26 muestras de sangre para medir la glucemia y la insulinemia: t=

2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100, 120, 140, 160 y 180 minutos. El índice S_i se calcula utilizando un programa informático¹⁵⁴.

1.6.2 Métodos indirectos (Análisis en muestras grandes o en estudios epidemiológicos)

1.6.2.1 Valores plasmáticos de insulina en ayunas. Es el método más simple, pero tiene una sensibilidad baja. La determinación de insulina se realiza mediante técnicas inmunométricas y los valores varían dependiendo de la especificidad y del grado de reacción cruzada entre insulina, proinsulina y otros productos intermedios (proinsulinoides).

1.6.2.2 Homeostasis model assessment (HOMA) y su similar, el continuous infusión of glucose with model assessment (CIGMA)^{155,156}.

Ambas técnicas están basadas en modelos matemáticos denominados “estructurales”. El HOMA, como el CIGMA, proporciona una medida semicuantitativa de la sensibilidad a la insulina (y de la función de la célula beta), de manera que un sujeto, delgado y sano tendrá, de promedio, una sensibilidad a la insulina igual a uno y una función de la célula beta del 100%.

Los resultados de estos modelos proporcionan nomogramas en los que a cada par de valores de glucemia e insulinemia le corresponden otros dos de sensibilidad a la insulina y de funcionamiento de la célula beta. En el HOMA, los valores de glucemia e insulinemia se obtienen después de una noche de ayuno (tres determinaciones consecutivas a intervalos de 5 minutos). En el CIGMA, el protocolo experimental es más complejo y requiere la infusión intravenosa de una cantidad constante de glucosa durante una o dos horas. Los resultados obtenidos por diversos autores, en comparación con los del CEH, han sido buenos ($r = 0,88$ para el HOMA y $r = 0,81$ para el CIGMA)¹⁵⁷.

El índice HOMA utiliza la fórmula descrita por Matthews et al.¹⁵⁸ :
Insulinemia (microU/ml) * [glucemia (mmol/l)/22,5], siendo el punto de corte para definir resistencia a la insulina el percentil 75.

1.6.2.3 Otros métodos:**1.6.2.3.1 Estudio abreviado de tolerancia a la insulina¹⁵⁷.**

1.6.2.3.2 Estudio de tolerancia oral a la glucosa (TTOG), como el desarrollado por Matsuda et al^{159,160} o, como alternativa, una prueba de tolerancia oral a la comida¹⁶¹.

1.6.2.3.3 Otro método es el creado por Stumvoll et al¹⁶², que permite cuantificar no sólo la sensibilidad a la insulina, sino también el MCR (metabolic clearance rate – tasa de aclaración metabólico) y la secreción de la célula beta durante la primera y segunda fases.

1.6.2.3.4 Método OGIS (oral glucose insulin sensitivity)¹⁶³.

1.6.2.3.5 El índice QUICKI¹⁶⁴, que es sencillo y para cuyo cálculo sólo son necesarias la insulinemia basal (micro U/ml) y la glucemia basal (mg/dl) aplicando la fórmula siguiente:

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log_{10} (\text{insulinemia basal})] + [\log_{10} (\text{glucemia basal en mg/dl})]$$

Este índice valora la sensibilidad a la insulina más que la resistencia, y los valores normales son: Sujetos no obesos, $0,382 \pm 0,0087$; Sujetos obesos, $0,331 \pm 0,010$, y sujetos diabéticos, $0,304 \pm 0,007$.

Se obtiene una mejor correlación con la sensibilidad a la insulina obtenida mediante pinzamiento con este modelo ($r = 0,78$) que con el índice HOMA ($r = 0,60$) y la correlación entre ambos modelos es de $0,77$. Otros autores¹⁶⁵ confirman estos hallazgos en la diabetes gestacional y en embarazadas normales. La posible limitación a su aplicación sería la descompensación de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

1.6.2.3.6 El índice Mc Auley¹⁶⁶ se basa en el incremento de los triglicéridos en plasma y la insulinemia, utilizando la ecuación = $\exp [2,63 - 0,28 \ln (\text{insulinemia en microU/l}) - 0,31 \ln (\text{trigliceridemia en mmol/l})]$ para el cálculo de la sensibilidad periférica a la insulina.

En un estudio realizado en 65 sujetos (44 hombres y 21 mujeres), con edades comprendidas entre los 30 y los 60 años, en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, por Ascaso y col.¹⁵⁴ calcularon el modelo mínimo del metabolismo de la glucosa (MMg) y tres métodos indirectos: HOMA, QUICKI y Mc Auley, con el objetivo de identificar un método indirecto fiable para la detección de la resistencia a la insulina. Seleccionaron el punto de corte para el

diagnóstico de resistencia a la insulina en el percentil 75, correspondiendo el nivel de insulinemia en ayunas a 12 microU/l, el índice HOMA a 2,6, el índice QUICKI a 0,36 y el de Mc Auley a 8,5. Encontraron correlación del índice S_i ($p < 0,001$) con los tres índices indirectos, y al comparar con el índice S_i el índice indirecto más sensible y específico fue el propuesto por Mc Auley (especificidad 0,91; sensibilidad 0,75; valor predictivo positivo 9,2).

Sin embargo, entre los múltiples métodos publicados hasta el momento actual para cuantificar la sensibilidad a la insulina de una forma sencilla y que pueda ser aplicada en poblaciones grandes o en la práctica clínica habitual, no parece que exista ninguno que se muestre superior a los demás. **El HOMA es el que mejor ha superado, hasta este momento, los controles de fiabilidad, si bien debe ser considerado un método para evaluar extensas poblaciones o numerosas muestras de individuos.** De las restantes técnicas basadas en diseños experimentales más complejos, consideramos que, por razones obvias, las basadas en el TTOG son las que deberían imponerse, pero se requiere su validación universal.

Es importante que la cuantificación de la insulina se realice mediante un método específico para evitar la posible interferencia de proinsulina y productos proinsulinoides^{167,168}.

Dada la gran variabilidad que existe entre los diferentes laboratorios en las cifras de insulinemia, cada grupo debe establecer sus propios límites de “normalidad”^{169,170}.

El objetivo de un estudio llevado a cabo en Málaga, por Soriguer y col.¹⁷¹ con un tamaño muestral de 1.226 personas, de 18 a 65 años de edad, era evaluar los patrones de resistencia a la insulina en la población general. Realizaron prueba de sobrecarga oral con glucosa a 1020 sujetos, midiendo los niveles de insulinemia basal y a las dos horas. Calcularon el índice HOMA y índice HOMA de célula beta $[(20 * \text{insulinemia en ayunas en microU/ml}) / \text{glucemia en ayunas en mmol/l}] - 3,5$. Los niveles de insulina en ayunas estaban estadísticamente asociados con el riesgo de tener glucosa alterada en ayunas (OR= 1,79), glucosa alterada en ayunas junto a intolerancia a la glucosa (OR = 2,24), diabetes mellitus previamente desconocida (OR = 3,77) y diabetes mellitus conocida (OR = 4,09), pero no con el riesgo de tener

intolerancia a la glucosa sin glucosa alterada en ayunas (OR = 1,27; IC al 95%: 0,94-1,71). Los niveles de insulinemia después de dos horas tras la sobrecarga oral con glucosa se encontraron diferencias estadísticamente significativas asociadas con el riesgo de tener intolerancia a la glucosa (OR = 6,65), glucosa alterada en ayunas junto a intolerancia a la glucosa (OR = 6,02) y diabetes mellitus previamente desconocida (OR = 3,14). En todos los casos, excepto en aquellos con intolerancia a la glucosa, la inclusión del índice HOMA y del HOMA célula beta en el modelo de regresión logística, el análisis mostró una fuerte asociación entre ambos parámetros y el riesgo de tener glucosa alterada en ayunas, diabetes mellitus desconocida o diabetes mellitus diagnosticada.

1.7 RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL SM. PREVALENCIA DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ACCIDENTE CEREBROVASCULAR AGUDO, CARDIOPATÍA ISQUÉMICA, OTROS). CONEXIONES PATOGÉNICAS: PAPEL DE DIABETES MELLITUS TIPO 2, OBESIDAD, RESISTENCIA A LA INSULINA.

1.7.1 Riesgo cardiovascular asociado al SM

El SM confiere un riesgo mayor para desarrollar morbilidad y mortalidad cardiovascular. La prevalencia de SM en pacientes que han sufrido un evento cardiovascular es mayor que la de los que no lo han tenido. En un estudio transversal de base poblacional en Holanda, sobre 1.117 individuos, con rango de edad entre 18 y 80 años, definieron el SM según los criterios de ATP III y se encontró una prevalencia del SM de 46%: 58% en pacientes con enfermedad arterial periférica, 41% en cardiopatía isquémica, 43% en enfermedad cerebrovascular y 47% en sujetos con aneurisma de aorta abdominal. Las mujeres presentaron una prevalencia mayor que los hombres (56% versus 43%)¹⁷². En otro estudio realizado en Turquía, se encontró una prevalencia de SM en sujetos portadores de bypass coronario del 44,8% (55,4% en las mujeres y 41,3% en los hombres), siendo el componente del SM más prevalente la obesidad visceral en las mujeres y la hipertensión arterial en los hombres. Además, la actividad física habitual fue inferior en los sujetos con SM, comparando con aquellos sin SM (36,9% vs. 47,7%, $p < 0,05$)¹⁷³.

En un estudio de cohortes realizado en Japón, sobre 6.182 hombres japoneses, trabajadores en oficinas, con un rango de edad entre 35 y 59 años sin antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, hicieron un seguimiento durante siete años. Después de controlar con un análisis multivariante ajustando por la edad, la historia familiar de diabetes, la ingesta de alcohol y el consumo de tabaco, los riesgos relativos de incidencia de enfermedad cardiovascular comparado con la ausencia de los componentes del SM fue 3,18; 3,48; 12,55 y 14,15 ($p < 0,001$), para la presencia de 1, 2, 3 y ≤ 4 componentes, respectivamente. Los correspondientes riesgos relativos de incidencia de DM tipo 2 fueron 1,92; 4,36; 6,44 y 15,08 ($p < 0,001$). La conclusión de este estudio fue que los componentes del SM están fuertemente asociados con el desarrollo de enfermedad cardiovascular y de DM tipo 2 en hombres japoneses de edad media¹⁷⁴.

Un estudio reciente de cohortes prospectivo, cuyo objetivo era analizar si es mayor la mortalidad cardiovascular y total en los hombres de edad media con SM y sin otros factores de riesgo comparando con hombres sin SM, utilizando una población de 1.209 hombres finlandeses, con edades comprendidas entre 42 y 60 años, que inicialmente no padecían enfermedades cardiovasculares, cáncer ni diabetes mellitus, durante un periodo de inclusión desde 1984 a 1989, y el seguimiento hasta diciembre de 1998, se observaron 109 muertes durante los 11,4 años de seguimiento, de las cuales 46 y 27 fueron debidas a enfermedad cardiovascular y enfermedad coronaria respectivamente. El riesgo de morir de enfermedad coronaria en los hombres con SM según la definición del ATP III fue de 2,9 (Intervalo de Confianza [IC] al 95%: 1,2 a 7,2) a 4,2 (IC 95%: 1,6 a 10,8); mientras, según la definición de la OMS, la probabilidad de muerte por enfermedad coronaria fue de 2,9 (IC 95%: 1,2 a 6,8) a 3,3 (IC 95%: 1,4 a 7,7) veces mayor tras ajustar por el tratamiento y los factores de riesgo cardiovascular convencionales. El SM definido según la OMS se asoció con una mortalidad por enfermedad cardiovascular de 2,6 (IC 95%: 1,4 a 5,1) a 3,0 (IC 95%: 1,5 a 5,7) veces mayor y con una mortalidad global de 1,9 (IC 95%: 1,2 a 3,0) a 2,1 (IC 95%: 1,3 a 3,3) veces mayor. La definición del ATP III, predice de manera menos consistente la enfermedad

cardiovascular y la mortalidad global. Por tanto, la mortalidad por enfermedad cardiovascular y la mortalidad global están aumentadas en hombres con SM, incluso en ausencia de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus de base. Como consecuencia de estas conclusiones y como comentaré más adelante, es muy importante la identificación precoz, el tratamiento y la prevención del SM, y debe convertirse en un objetivo prioritario de los profesionales de la salud, debido al incremento de la prevalencia de sobrepeso/obesidad y de sedentarismo de la población¹⁶.

Otros autores¹⁷⁵ han encontrado una asociación fuerte entre el SM y la prevalencia del infarto de miocardio y del accidente cerebrovascular, tras un análisis multivariado, se mostró una asociación estadísticamente significativa del SM con el infarto de miocardio con un OR = 2,01 (IC 95%: 1,53 a 2,64) y con el accidente cerebrovascular un OR = 2,16 (IC 95%: 1,48 a 3,6). Esta asociación fue significativa tanto en hombres como en mujeres. Los componentes del SM: RI, niveles bajos de cHDL, hipertensión arterial e hipertrigliceridemia tuvieron individualmente una asociación estadísticamente significativa para infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

La obesidad y el SM coexisten con frecuencia. Ambos parecen estar asociados con la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la contribución de la obesidad al riesgo cardiovascular, independientemente de la presencia del SM, permanece con cierta controversia. En un estudio realizado en 780 mujeres reclutadas del estudio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation: Evaluación del Síndrome Isquémico en Mujeres), con edades comprendidas entre 21 y 86 años, fueron clasificadas según el índice de masa corporal (IMC: < 24,9 Kg / m² = normal, n = 184; entre 25,0 y 29,9 Kg / m² = sobrepeso, n = 269; > ó = 30,0 Kg / m² = obesidad, n = 327) y se determinó la presencia del SM (n = 451) o ausencia del SM (n = 329), clasificándolas también según si tenían diabetes mellitus o no. Todas las mujeres fueron sometidas a coronariografía para evaluar la sospecha de isquemia de miocardio. A cada mujer se le hacía una evaluación de los factores de riesgo de enfermedad coronaria, utilización de medicación, historia clínica médica y reproductiva, síntomas y evaluación psicosocial, así como un examen físico

que incluía la presión arterial y las medidas antropométricas, análisis de sangre, determinación de hormonas reproductivas y marcadores inflamatorios de laboratorio. El seguimiento para la detección de muerte o eventos cardiovasculares (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca congestiva) se hizo mediante contacto telefónico o por correo anual. El periodo de seguimiento medio fue de 3,5 años entre las 739 mujeres que sobrevivieron y de 1,3 años entre las 41 que fallecieron. El estudio comparó las mujeres con estado metabólico normal con las mujeres dismetabólicas (con SM y diabetes mellitus) con peso normal, sobrepeso y obesidad, y encontró que tenían, aproximadamente, 1,9; 2,6 y 3,1, respectivamente, más probabilidades de padecer arteriopatía coronaria de manera significativa. La tasa de supervivencia a los tres años era más elevada en mujeres con estado metabólico normal que en las dismetabólicas (97,2% versus 91,5%). Por tanto, llegaron a la conclusión de que la presencia del SM y, no el aumento del IMC, predice el futuro riesgo cardiovascular en las mujeres. La evaluación del estado metabólico es necesaria en todas las mujeres, independientemente del peso. Aunque continúa siendo prudente la recomendación de pérdida de peso en las mujeres con sobrepeso y obesidad, el control de todos los factores de riesgo modificables tanto en personas con peso normal como en aquellas con sobrepeso, para prevenir el desarrollo del SM¹⁷⁶.

En otro estudio realizado también en 755 mujeres reclutadas del estudio WISE, se evaluó la asociación entre coronariopatía detectada en la angiografía, el SM y la incidencia de eventos cardiovasculares. El 25% de la cohorte tenía SM al inicio del estudio. Al comparar con las mujeres con estado metabólico normal, aquellas mujeres con SM tenían una tasa de supervivencia estadísticamente significativa 4 años más baja (94,3% versus 97,8%, $p = 0,03$). En las mujeres con sospecha de isquemia miocárdica, el SM modifica el riesgo cardiovascular asociado a coronariopatía detectada en la angiografía¹⁷⁷.

Tanto la hiperinsulinemia como la RI se consideran factores de riesgo independientes para enfermedad coronaria, y parece que niveles de leptina plasmática y de TNF producidos por los adipocitos están asociados al

desarrollo de riesgo cardiovascular^{178,179}. Las anomalías metabólicas presentes en los individuos con obesidad visceral (hiperinsulinemia, hiperapolipoproteinemia B y aumento de cLDL pequeñas y densas) se asocian con un incremento de veinte veces en el riesgo de enfermedad coronaria¹⁸⁰.

La RI se asocia con aumento de riesgo de enfermedad arterial coronaria tanto sintomática como asintomática, en individuos asintomáticos se demuestra mediante estudios tomográficos computerizados, con electrones y altos niveles de calcio en las arterias coronarias¹⁸¹. La RI se considera el principal factor responsable del incremento del riesgo de enfermedad coronaria en mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2¹⁸². De la misma manera, parece que la RI también es el principal predictor de complicaciones coronarias en ancianos diabéticos¹⁸³.

Recientes investigaciones indican que la célula endotelial puede ser resistente a la insulina, lo cual reduce el flujo sanguíneo e incrementa la resistencia periférica. Todo esto puede provocar aterosclerosis y enfermedad coronaria¹⁸⁴.

1.7.2 Cuantificación del riesgo cardiovascular

Por todo lo expuesto anteriormente, es necesario calcular el riesgo cardiovascular y su principal utilidad es el establecimiento de prioridades en prevención cardiovascular, fundamentalmente estableciendo la indicación del tratamiento con fármacos hipolipemiantes o antihipertensivos para reducir la morbimortalidad cardiovascular¹⁸⁵.

Los factores de riesgo cardiovascular son malos predictores del riesgo cardiovascular, sobre todo cuando se valoran de manera aislada, lo que ha intentado corregirse con ecuaciones y tablas de cálculo, que tienen en cuenta varios factores de riesgo cardiovascular.

El riesgo cardiovascular sólo se debe calcular cuando no exista una enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, enfermedad

cerebrovascular o claudicación intermitente), ya que la presencia de una de estas afecciones, lleva aparejado por definición un riesgo elevado.

Los métodos cuantitativos de cálculo de riesgo derivan de la ecuación de riesgo de Framingham, aunque recientemente se han publicado tablas de riesgo de otras cohortes como las del estudio Prospective Cardiovascular Münster, en Alemania (PROCAM), o el proyecto Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), en una cohorte seguida en doce países europeos, o la adaptación de las tablas de Framingham a la población española del grupo del Registro de Gerona del Corazón (REGICOR).

El **riesgo coronario** global incluye todos los tipos de angina de pecho, el infarto de miocardio y la muerte coronaria. Algunas tablas de riesgo miden lo que se denomina el riesgo coronario restringido o “eventos duros” que sólo incluyen el Infarto agudo de miocardio y la muerte coronaria, existiendo alguna tabla intermedia que mide, además de los infartos de miocardio y las muertes coronarias, las anginas inestables (no las estables). Se puede decir que aproximadamente, el riesgo coronario de “eventos duros” equivale a los dos tercios del riesgo coronario global. Entre las guías de prevención cardiovascular que utilizan en sus recomendaciones el riesgo coronario global están las de las Sociedades Europeas (Second Task Force, 1998) y el Consenso de Colesterol de España de 2000, mientras que el Adult Treatment Panel (ATP) III del National Cholesterol Education Program (NCEP) recomienda una tabla cuyo objetivo es el riesgo coronario de “eventos duros”.

El **riesgo cardiovascular** incluye en su definición al riesgo coronario, además de la aparición de accidentes isquémicos transitorios (AIT), accidentes isquémicos o hemorrágicos establecidos (ICTUS), insuficiencia cardiaca y enfermedad vascular periférica. Una forma de calcularlo es multiplicar el riesgo coronario por 4/3. En realidad, el riesgo cardiovascular lo utilizan pocas tablas de riesgo, destacando entre ellas la de Nueva Zelanda.

Las diferentes guías de prevención cardiovascular, especialmente en las recomendaciones respecto al tratamiento de la hipercolesterolemia, utilizan el riesgo coronario global, excepto algunas de ellas, como el ATP III, que utilizan el riesgo coronario de “eventos duros”¹⁸⁶.

La definición más práctica de riesgo cardiovascular elevado se establece cuando el incremento del riesgo cardiovascular determina la indicación de un fármaco hipolipemiante o antihipertensivo, la tabla de Framingham (Anderson, 1991) considera un riesgo coronario igual o mayor al 20% como elevado, el ATP III un riesgo alto de infarto de miocardio igual o mayor al 20% y las Sociedades Europeas en su último informe¹⁸⁷ un riesgo de muerte cardiovascular igual o mayor al 5%. Es importante destacar que no son equivalentes los distintos conceptos, aunque se pueden efectuar aproximaciones.

1.7.2.1 Consideraciones sobre las principales tablas para calcular el riesgo cardiovascular¹⁸⁸

Existen múltiples métodos para calcular el riesgo cardiovascular, pero se describirán sólo las que pueden tener una influencia mayor en la práctica clínica en España. Estas tablas son las de las Sociedades Europeas de 1998¹⁸⁹, la de Framingham (Anderson, 1991)^{185,190} recomendada por el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), las tablas calibradas para la población española¹⁹¹, la tabla del ATP III¹⁹², y las tablas del SCORE¹⁹³ pertenecientes a la última revisión de las Sociedades Europeas¹⁸⁷.

1.7.2.1.1 Tablas de las Sociedades Europeas (1998)¹⁸⁹

Las tablas de las Sociedades Europeas están basadas en la cohorte de Framingham, calculan el riesgo coronario y están recomendadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo¹⁹⁴. Su principal inconveniente es que están elaboradas con valores fijos de cHDL inferiores a los de la población española.

1.7.2.1.2 Tablas de Framingham (Anderson, 1991)¹⁹⁰

Esta tabla también calcula el riesgo coronario a los 10 años, que incluye todas las anginas, infarto agudo de miocardio y muerte coronaria. Está basada en el estudio Framingham. Permite introducir los valores del cHDL e incluye la

hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica como variable para calcular el riesgo.

Utiliza un método cuantitativo de puntuación con las siguientes variables: Edad (35-74 años), sexo, colesterol HDL, colesterol total, presión arterial sistólica, tabaquismo (sí / no), diabetes mellitus (sí / no) e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (sí / no).

Procedimiento del cálculo: En base al valor de cada variable, se suman los puntos de las 8 variables, y obtenemos un número que equivale a un determinado riesgo (en porcentaje). Se puede asumir si no tenemos datos del colesterol HDL una cifra de 48 mg/ dl (1,24 mmol/ l) en hombres y de 58 mg/ dl (1,50 mmol/ l) en mujeres, que son los valores medios en España. Además, si no presenta un electrocardiograma, se considera que no presenta HVI.

1.7.2.1.3 Tablas calibradas para la población española (2.003)¹⁹¹

Estas tablas son una calibración de la ecuación de Framingham basadas en los datos de la prevalencia de los factores de riesgo y de acontecimientos coronarios de la población de Gerona. Estas tablas calculan el riesgo coronario total, que es globalmente 2,3 veces inferior al de Framingham. La calibración de la ecuación de Framingham para otras zonas geográficas y grupos étnicos ha demostrado su utilidad¹⁹⁵. Un hallazgo que se debe destacar de estas tablas es que sólo un 1,5% de las casillas de los hombres y ninguna de las mujeres llega al riesgo coronario alto ($\geq 20\%$), lo que limitaría la indicación del tratamiento con fármacos hipolipemiantes en prevención primaria de la cardiopatía isquémica en España, relegado a los pacientes con enfermedad cardiovascular.

Las variables que utiliza son las siguientes: Edad (35-74 años), sexo, tabaquismo, colesterol total y presión arterial sistólica/ presión arterial diastólica. Existen tablas específicas para sujetos diabéticos. Otra de las características es que considera el colesterol HDL, teniendo en cuenta que si es < 35 mg/dl (0,91 mmol/l), el riesgo real del sujeto es el dado por las tablas y multiplicado por 1,5. Si el colesterol HDL es > 60 mg/ dl (1,6 mmol/ l), se multiplica por 0,5.

El riesgo viene reflejado en el interior de cada casilla de las tablas.

Una de las limitaciones que hay que tener en cuenta es que la incidencia de infarto agudo de miocardio en Gerona, es aproximadamente, un 15 por ciento inferior a la media del resto de España (datos del estudio IBERICA) y la prevalencia de los factores de riesgo difiere de otras regiones¹⁹⁶, por lo que su aplicabilidad al resto de España debe realizarse con precaución, aunque parece lógico que los resultados son más próximos a los reales que los estimados con la tabla de Framingham.

Esta tabla tiene un problema metodológico, ya que al hacer el cálculo no había datos de anginas ni de infartos de miocardio silentes, porque el estudio REGICOR no los registra, por lo que se han extrapolado los resultados de la población de Framingham como aproximación más conservadora.

1.7.2.1.4 Tabla del ATP III¹⁹²

En el año 2001, aparece publicada la guía americana para el tratamiento del colesterol o ATP III, introduciendo una tabla nueva de cálculo de riesgo coronario, basada también en la ecuación de riesgo de Framingham.

Esta tabla mide el riesgo coronario restringido o “eventos duros”, es decir, infarto agudo de miocardio y muerte coronaria en un periodo de 10 años.

Una de las características básicas de esta tabla es que no tiene en cuenta la diabetes mellitus, ya que la define como equivalente coronario y, por lo tanto, de alto riesgo coronario ($\geq 20\%$), por lo que estos sujetos quedan excluidos del cálculo de riesgo, al igual que los individuos en prevención secundaria. Esta tabla es útil para la estratificación de riesgo en el tratamiento de la hipercolesterolemia, pero no para el tratamiento de la hipertensión, puesto que el riesgo de infarto puede ser bastante dispar del riesgo cardiovascular y, por tanto, en los grupos con mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular, como las mujeres en edades avanzadas o los pacientes con hipertensión arterial, podría infraestimar el riesgo cardiovascular.

1.7.2.1.5 Tablas del SCORE (2.003)¹⁹³

Consiste en una estimación de riesgo de mortalidad cardiovascular, basada en una cohorte de 12 países europeos, que incluye 205.178 personas (88.080 mujeres y 117.098 hombres), representando 2,7 millones de personas-

años de seguimiento, que presentaron 7.934 muertes cardiovasculares, de las cuales 5.652 fueron coronarias.

Las variables que utiliza son: Edad (40-65 años), sexo, presión arterial sistólica, tabaquismo (sí/ no) y colesterol total (tiene la ventaja de que puede utilizar otras tablas en las que tiene en cuenta el cociente colesterol total / colesterol HDL).

Como novedad, presenta tablas para países de alto riesgo cardiovascular (basadas en las cohortes de Noruega, Finlandia y Dinamarca) y otras distintas para países de bajo riesgo (basadas en cohortes de España, Italia y Bélgica).

Estas tablas miden riesgo de mortalidad cardiovascular a los 10 años (incluye muertes coronarias y cerebrovasculares).

El riesgo se representa en forma de gráfico de colores, con la ventaja, al igual que las de Framingham calibrada para población española, que en cada casilla está reflejado en número el riesgo cardiovascular.

Como el ATP III, considera a los diabéticos tipo 2 y a los diabéticos tipo 1 con microalbuminuria, como sujetos de alto riesgo cardiovascular, de ahí que no existan tablas específicas para la diabetes mellitus.

Las últimas recomendaciones de las Sociedades Europeas marcan un riesgo de muerte cardiovascular del 5% como umbral para la definición de riesgo elevado. Con un riesgo $\geq 5\%$ se contabilizan un 38% de casillas en hombres y un 12,5% en mujeres. Aunque implícitamente en estas recomendaciones se está equiparando un 20% de riesgo coronario y un 5% de riesgo de muerte cardiovascular, se desconoce la equivalencia entre estas dos medidas.

1.7.2.2 ¿Qué tabla utilizar?

La existencia de tantas tablas para cálculo del riesgo cardiovascular implica que no se ha encontrado ninguna que supere a las demás, por lo que es necesario realizar estudios sobre las implicaciones prácticas de utilizar una u otra tabla, validación y de equivalencia entre el riesgo coronario y la muerte cardiovascular para decidirse por una u otra tabla, porque las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte en los países

occidentales, incluida España, la tercera causa de años potenciales de vida perdidos y la primera causa de hospitalización¹⁹⁷.

1.8 DIAGNÓSTICO PRECOZ

El diagnóstico precoz del SM debe ser un objetivo prioritario de los profesionales sanitarios para reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular. En Atención Primaria es importante prestar atención a datos antropométricos y bioquímicos que permiten detectar estadios iniciales del SM. Un buen método para conseguirlo es utilizar la combinación de los criterios del ATP III (NCEP, 2001) y cuando sea posible la medición de marcadores inflamatorios:

- ~~///~~ IMC > 29,9 Kg / m².
- ~~///~~ Perímetro de cintura > 102 cm para hombres y > 88 cm para mujeres.
- ~~///~~ Triglicéridos ≥ 150 mg / dl.
- ~~///~~ cHDL < 40 mg / dl en hombres y < 50 mg / dl en mujeres.
- ~~///~~ Presión arterial ≥ 130 / ≥ 85 mm Hg.
- ~~///~~ Glucosa en ayunas ≥ 110 mg / dl.
- ~~///~~ Marcadores inflamatorios y de disfunción endotelial: Proteína C Reactiva (PCR) > 1 mg / l¹⁹⁸; PAI-1 > 43 ng / ml; tPA > 20 ng / ml; IL-6, trombomodulina.

La PCR, proteína pentamérica (115 kDa) de origen hepático con una vida plasmática media larga, interviene activamente en la formación de la placa arteriosclerótica promoviendo la liberación de citoquinas y moléculas de adhesión, inhibiendo la síntesis de óxido nítrico, y estimulando la expresión del receptor AT1 de angiotensina^{199,200}. Actualmente, la **PCR** se considera un **excelente marcador de predicción de SM y riesgo cardiovascular** con independencia de etnia, edad, tabaquismo, presión arterial, obesidad y perfil lipídico. Todos los componentes del SM recogidos en la definición ATP III se asocian a niveles elevados de PCR en plasma, lo que hace de esta molécula

un parámetro útil en la consulta de Atención Primaria que puede ayudar a predecir y cuantificar el riesgo de enfermedad cardiovascular: $< 1 \text{ mg / l}$ es indicativo de riesgo bajo; $1-3 \text{ mg / l}$ se considera riesgo moderado; $> 3 \text{ mg / l}$ es indicativo de riesgo alto¹⁹⁸. Debe considerarse que los puntos de corte de estos parámetros están sometidos a una variabilidad étnica. Las medidas antropométricas simples como es la medición de la circunferencia de la cintura, que sólo requiere una cinta métrica y un adiestramiento fácil en dicha medición, aportan al clínico una información de gran valor diagnóstico. Un aumento del perímetro de la cintura, hipertrigliceridemia y valores elevados de Apo B, tienen también un valor clínico para valorar el estado de riesgo cardiovascular individual²⁰¹.

Cuando los valores de los parámetros referidos anteriormente sean indicativos de un probable cuadro de RI, el médico de familia debe realizar una interconsulta multidisciplinar con los distintos especialistas (Cardiología, Endocrinología,...) para la valoración diagnóstica del SM y, en particular, de las consecuencias vinculadas a la eventual existencia de RI.

La investigación de RI puede llevarse a cabo por diversos procedimientos: Homeostasis model assessment (HOMA), la técnica del pinzamiento (clamp en la terminología anglosajona) euglucémico hiperinsulinémico (CEH), el modelo mínimo del metabolismo de la glucosa (MMg), entre otros¹. Actualmente, la técnica más utilizada para el estudio de muestras grandes o en estudios epidemiológicos es el HOMA, basado en modelos matemáticos estructurales que proporciona una medida semicuantitativa de la sensibilidad a la insulina y de la función de la célula beta²⁰².

1.9 PREVENCIÓN

La prevención del SM y, por tanto, el retraso o la evitación del desarrollo de DM tipo 2 y de enfermedad cardiovascular debe realizarse abordando los

factores de riesgo modificables, siguiendo un estilo de vida saludable caracterizado principalmente por conseguir una **dieta** equilibrada con bajo contenido en grasas, ingesta mayor de verduras y frutas, y un aporte de calorías adecuado por sexo y edad, y además, por practicar regularmente **ejercicio físico** aeróbico.

Estudios recientes^{203,204} demuestran que el cambio de estilo de vida conseguido mediante el seguimiento de una dieta adecuada y la práctica de ejercicio físico, previene la DM tipo 2 en individuos con sobrepeso y alteración de la tolerancia a la glucosa independientemente del sexo, la raza y la edad. En el estudio Diabetes Prevention Program (DPP) la reducción de la incidencia de DM tipo 2 era mayor en el grupo de individuos que habían modificado su estilo de vida siguiendo las recomendaciones que se les había dado (dieta con bajo contenido en grasas y calorías y ejercicio físico moderado-intenso), que en aquellos que habían sido tratados con metformina (850 mg cada 12 horas) (58% versus 31%).

1.10 TRATAMIENTO: DIETA, EJERCICIO, FÁRMACOS

El National Cholesterol Education Program (NCEP) enfatiza la importancia de tratar individuos con SM para prevenir enfermedades cardiovasculares⁶. Los objetivos del tratamiento deben ser los siguientes: 1) Aumentar la sensibilidad a la insulina; 2) Atenuar la hiperinsulinemia; 3) Mejorar los demás componentes del SM mediante el tratamiento farmacológico adecuado en el caso de que la intervención sobre el estilo de vida fracase por sí sola.

1.10.1 Tratamiento no farmacológico

Los aspectos no farmacológicos son muy importantes en el tratamiento de la RI y del SM. El sobrepeso y la inactividad física son los principales factores de riesgo en el desarrollo del SM, por lo que la primera estrategia

terapéutica debe centrarse en modificar el estilo de vida (dieta y actividad física) del sujeto diagnosticado de RI o SM para conseguir que baje de peso.

La pérdida de peso y el incremento de la actividad física conducen a la reducción efectiva de todos los factores de riesgo cardiovascular al mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Entre los efectos beneficiosos de la actividad física regular se encuentran: El aumento del cHDL, la disminución de cLDL y de VLDL, la disminución de la presión arterial y de la RI, lo que influye favorablemente en la función cardiovascular. Recomendaciones más precisas referentes a actividad física se recogen en el *US Surgeon General's Report on Physical Activity*. Por otra parte, la reducción de peso, aún moderada (10% del peso inicial), conduce a una disminución del cLDL, mejora todos los factores de riesgo asociados al SM y disminuye el riesgo vascular global del individuo²⁰⁵. Las recomendaciones a seguir en caso de sobrepeso u obesidad se recogen en las directrices clínicas de la *Obesity Education Initiative*.

1.10.2 Tratamiento farmacológico

Los beneficios de la disminución de la presión arterial, disminución de los lípidos séricos y control de la glucemia sobre la morbilidad y la mortalidad han quedado bien demostrados por ensayos clínicos controlados a largo plazo, de manera que actualmente se recomienda el tratamiento agresivo de cada una de las comorbilidades del SM mediante regímenes de terapia combinada²⁰⁶. No obstante, debe tenerse en cuenta los riesgos asociados a la utilización de diversos fármacos, los cuales son generalmente específicos de clase (ej.: hipoglucemia severa con el uso de insulina y sulfonilureas; miositis e insuficiencia hepática con estatinas, etc...), por lo que el médico debe evaluar con rigor el riesgo-beneficio asociado a tratamientos específicos y tratar de lograr un nivel de control de las enfermedades que reduzca de forma óptima el riesgo de morbilidad y mortalidad, y al mismo tiempo minimizar la ocurrencia de

procesos adversos mediante la selección adecuada de los pacientes y el seguimiento apropiado de los fármacos²⁰⁷.

En la revisión de Ginsberg²⁰⁸ se puede encontrar una extensa revisión de los objetivos y estrategias farmacológicas en el SM.

Las estrategias farmacológicas para el tratamiento del SM incluyen el uso de agentes antihipertensivos, hipolipemiantes, antiagregantes y / o agentes que inducen sensibilidad a la insulina.

1.10.2.1 Fármacos antihipertensivos

El tratamiento farmacológico debe ir siempre acompañado de medidas no farmacológicas: Reducción del peso y del consumo de alcohol, abandono del hábito tabáquico, restricción de sal a menos de 3 g /día y educación sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y control frecuente de la medición de la presión arterial.

La prescripción del fármaco antihipertensivo debe hacerse teniendo en cuenta las características clínicas y metabólicas del individuo y las propiedades del medicamento²⁰⁹.

Los **inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA)** y los **bloqueantes del receptor tipo AT1 de la angiotensina II (BRA)**, se recomiendan como antihipertensivos de elección en los individuos con SM (excepto en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia en las que están contraindicados) al producir vasodilatación y disminuir los niveles de noradrenalina circulantes (efecto simpaticolítico), lo que origina un incremento en la sensibilidad a la insulina y disminución en los niveles de insulina circulante, además, disminuyen los niveles de colesterol total y de triglicéridos en plasma^{210,211}. Varios metaanálisis recientes sugieren que pueden ofrecer una ventaja especial en la prevención de complicaciones cardiovasculares adicionales al control de la presión arterial^{212,213}.

El estudio HOPE²¹⁴ (Heart Outcomes Prevention Evaluation), año 2000, demuestra que el tratamiento con los IECA (ej.: El ramipril) reduce la incidencia de eventos cardiovasculares en individuos diabéticos. Los efectos adversos de los IECA son los siguientes: Hiperpotasemia (por lo que hay que tener precaución si existe insuficiencia renal crónica establecida), tos, edema angioneurótico y ageusia. Están contraindicados en gestantes por el riesgo de producir teratogenia, insuficiencia renal e hipotensión grave en el neonato.

Los BRA no permiten la activación de la angiotensina II, lo que produce vasodilatación, descenso de la presión intraglomerular y alteración de la proliferación y la fibrosis, que permiten la protección del tejido renal. Actualmente, existe una gama amplia de fármacos BRA (los “Artanes”), que son agentes antihipertensivos seguros y bien tolerados, de eficacia similar a los IECA en el descenso de la HTA en sujetos diabéticos y no diabéticos. A diferencia de los IECA no producen tos ni edema angioneurótico como efectos secundarios.

Otros fármacos antihipertensivos que se podrían utilizar según el estado metabólico del individuo son los diuréticos (tiazidas), los calcio-antagonistas, los antagonistas de receptores alfa y los beta-bloqueantes.

La efectividad de las **tiazidas** en el tratamiento de la HTA parece incuestionable. Estudios clínicos como el SHEP han probado que las tiazidas disminuyen el riesgo de ICTUS, infarto de miocardio y otros tipos de eventos cardiovasculares tanto en población general como en diabéticos tipo 2²¹⁵. Durante años los diuréticos han sido el tratamiento de elección de la HTA, entre los beneficios de las tiazidas están su efectividad a dosis bajas (inhiben el cotransporte sodio / cloro del túbulo contorneado distal, y son los únicos diuréticos que disminuyen la eliminación del calcio por la orina), y que junto a los beta-bloqueantes, disminuyen la morbi-mortalidad a largo plazo. Entre los efectos secundarios de las tiazidas se encuentran la hipercalcemia (están indicados en la osteoporosis, la hipercalciuria idiopática y la litiasis de oxalato

cálcico), la hiperuricemia, la hiperlipemia, la hiperglucemia, la trombopenia y la posibilidad de desarrollar pancreatitis.

Los **calcio-antagonistas** bloquean los canales del calcio tanto en las células cardíacas como en el músculo liso arteriolar, por tanto disminuyen las resistencias periféricas produciendo vasodilatación (fundamentalmente las dihidropiridinas, como el nifedipino). Sus efectos secundarios se deben a la vasodilatación excesiva: cefalea, rubor facial, taquicardia refleja, edema periférico y arritmia ventricular tipo torsades de pointes (alargan el QT, sobre todo si se asocia hipopotasemia). Tienen escasos efectos secundarios sobre parámetros metabólicos.

Los **antagonistas de receptores alfa** tienen un efecto favorable sobre la sensibilidad a la insulina, el perfil lipídico, el control de la glucemia y la HTA en individuos diabéticos. Se ha sugerido que el bloqueo adrenérgico podría inducir elevaciones pequeñas de vasopresina, hormona que por su acción vasopresora podría inducir insuficiencia cardíaca e isquemia miocárdica²¹⁶.

Los **beta-bloqueantes** que tienen actividad simpaticomimética intrínseca (ISA) antagonizan las catecolaminas, pero menos que un antagonista puro, debido a que estimulan algo al receptor. También se les conoce como agonistas parciales (se unen al receptor, pero no lo estimulan tanto como un agonista normal). Este tipo de beta-bloqueantes puede utilizarse en el tratamiento de la HTA de un diabético, porque producen menos alteraciones metabólicas sobre los carbohidratos y los lípidos, gracias a su actividad ISA (los receptores beta aumentan la secreción de insulina).

El estudio BIP (Bezafibrate Infarction Study Prevention), de diseño prospectivo que analiza el efecto del uso de beta-bloqueantes en 2.723 individuos diabéticos, muestra que estos fármacos se asocian a una reducción de la mortalidad cardiovascular en un 42% de los casos²¹⁷. Sin embargo, durante años no se han utilizado beta-bloqueantes para tratar sujetos diabéticos porque se sabe que pueden producir algún grado de RI, favorecer la hipoglucemia y enmascarar síntomas hipoglucemiantes. Los beta-bloqueantes

están contraindicados en el asma y EPOC severos, en la insuficiencia cardiaca sistólica grave y en la enfermedad vascular periférica.

1.10.2.2 Fármacos hipolipemiantes

El Grupo Latinoamericano de la Oficina Internacional de Información en Lípidos (ILIB LA), al elaborar sus nuevas guías con metodología de Medicina Basada en la Evidencia²¹⁸, propone que el SM se considere como una condición de riesgo intermedio de enfermedad cardiovascular (riesgo de desarrollar un evento cardiovascular del 10 al 20% proyectado a 10 años), de manera que los objetivos a lograr con el tratamiento hipolipemiante se corresponden con los de los individuos en esta categoría de riesgo (tabla 2).

Tabla 3. Valores deseables del perfil lipídico para los individuos con SM (riesgo intermedio)

Componentes del perfil lipídico	Valor deseable (mg/dl)	Valor deseable (mmol/L)
Colesterol LDL	< 130	< 3,36
Colesterol HDL	> 40	>1,03
Triglicéridos	< 200	< 2,28

Para lograr estos objetivos debe iniciarse una serie de cambios terapéuticos en el estilo de vida (modificaciones en la dieta, con menor consumo de grasa saturadas y el aumento de verduras, legumbres y frutas, y también aumento de la actividad física, moderación en el consumo de alcohol y el abandono del hábito de fumar), seguidos del tratamiento farmacológico, si después de tres meses no se han conseguido los objetivos deseables.

Tanto a las estatinas como a los fibratos se les ha conferido propiedades antiaterosclerótica y antitrombótica. Con ambos se ha observado una mejoría del perfil aterogénico, de la reactividad vascular dependiente del endotelio y de la sensibilidad hepática a la insulina; esta última al disminuir el exceso de acúmulo de lípidos en el hígado y el músculo²¹⁹.

El tratamiento farmacológico de la dislipemia en el SM debe iniciarse con estatinas (Recomendación A) y, si es necesario, combinar con fibratos y derivados del ácido nicotínico (Recomendación D)^{6,220}.

Se ha observado que el tratamiento de las dislipemias con **estatinas** reduce de forma significativa la frecuencia de eventos cardiovasculares, tanto en individuos diabéticos como no diabéticos. Las estatinas inhiben la síntesis de colesterol al inhibir la HMG CoA reductasa. También consiguen así que aumenten los receptores de cLDL de las células, para compensar la falta de síntesis con una mayor extracción de colesterol de la sangre. Sus efectos secundarios son las alteraciones hepáticas (precisan control de las transaminasas) y musculares (miopatías y rabdomiolisis).

Los **fibratos** son agonistas de PPAR-alfa, que actúan aumentando los niveles de cHDL y disminuyendo los de TG, y así previenen episodios cardiovasculares. Los fibratos estimulan la lipoproteinlipasa (LpL), aumentando la hidrólisis de quilomicrones y de VLDL. Sus efectos secundarios son molestias gastrointestinales y litiasis biliar. El tratamiento con gemfibrozilo se asocia con una reducción significativa del 24% en la frecuencia de muerte por enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y de ICTUS en individuos diabéticos y no diabéticos²²¹.

El **ácido nicotínico** también aumenta los niveles de cHDL y disminuye los niveles de TG. Inhibe la lipólisis en adipocitos, disminuyendo la síntesis de TG en el hígado, los niveles de VLDL y de cLDL. Sus efectos secundarios son flash cutáneo y prurito. Se discute la conveniencia de la utilización del ácido nicotínico en individuos con DM tipo 2 ó con SM, ya que este fármaco en exceso produce RI y podría empeorar el control de la glucemia. Los resultados del estudio ADMIT²²² indican que podría utilizarse en individuos diabéticos ajustando la medicación hipoglucemiante, pero en el caso de sujetos con SM no es recomendable dado que podría inducir la aparición de diabetes.

1.10.2.3 Fármacos antiagregantes

Diversos metaanálisis de estudios y ensayos clínicos indican la prescripción de aspirina (fármaco antiplaquetario) a dosis bajas (325 mg / día ó menos) como estrategia de prevención secundaria de eventos cardiovasculares en individuos con SM y enfermedad cardiovascular²²³.

El estudio Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) muestra que el tratamiento con aspirina reduce el riesgo de infarto de miocardio en diabéticos²²⁴.

1.10.2.4 Fármacos sensibilizantes a la acción de la insulina

La RI se considera el defecto patológico principal en individuos con DM tipo 2, fundamentalmente durante las primeras etapas de la enfermedad. Los esquemas de tratamiento en la DM tipo 2 se basan en programas que incluyen dieta, ejercicios, monoterapia con agentes hipoglucemiantes orales, combinaciones de tratamiento oral y, finalmente, en algunos casos tratamiento combinado con insulina¹⁸⁰.

La **metformina** ha sido muy utilizada como agente antidiabético, que mejora significativamente la sensibilidad a la insulina con efectos adicionales sobre el perfil lipídico al reducir un 10% los niveles de colesterol HDL y un 24% los niveles de TG. Se recomienda como fármaco de primera elección en diabéticos con IMC mayor de 27 kg / m² ²²⁵⁻²²⁷. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud: Reduce la producción hepática de glucosa y la expresión de enzimas lipogénicas, también induce pérdida de peso, especialmente en el depósito visceral²²⁸. Los resultados del estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) muestran que el uso prolongado de metformina reduce la hemoglobina glicosilada induciendo menor aumento de peso que las sulfonilureas, lo cual reduce el riesgo cardiovascular²²⁹.

La disfunción endotelial es una característica de la variedad de estados clínicos de la RI. La metformina tiene efectos beneficiosos sobre la función endotelial que parece estar mediada a través de sus efectos para mejorar la RI²³⁰.

Las **tiazolidinedionas** (Glitazonas: Rosiglitazona, pioglitazona) son una familia amplia de fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina. Estimulan la diferenciación de adipocitos uniéndose al receptor PPAR-gamma; tienen un efecto insulinomimético disminuyendo la glucemia basal y postprandial de los sujetos con DM tipo 2 sin provocar hipoglucemia ni modificar especialmente las concentraciones de insulina en plasma, también tienen efectos favorables sobre el metabolismo de las lipoproteínas, la fibrinólisis, la función endotelial e inflamatoria. Estos fármacos tienen efectos secundarios (retención hídrica, insuficiencia cardíaca congestiva, carcinoma esporádico de colon) que hacen que estén contraindicados en los pacientes con insuficiencia cardíaca en situación funcional III ó IV de la New York Heart Association y en pacientes con poliposis adenomatosa familiar de colon²³¹. La rosiglitazona está indicada en el tratamiento de la DM tipo 2 en monoterapia o en combinación oral con metformina (individuos obesos) o sulfonilureas (intolerancia o contraindicación a metformina), y en pacientes con mal control de la glucemia a pesar de haber llegado a la dosis máxima tolerada. No debe administrarse a menores de 18 años, ni durante el embarazo o lactancia, debido a que no existen datos suficientes sobre la seguridad en estas circunstancias. Tampoco debe administrarse en individuos con antecedentes de insuficiencia cardíaca, alteración de la función hepática, en tratamiento combinado con insulina o en caso de insuficiencia renal grave²³².

1.10.2.5 Fármacos inhibidores de la alfa-glucosidasa

La acarbosa y el miglitol regulan la absorción intestinal de glucosa mediante la inhibición de la alfa-glucosidasa intestinal. Estos fármacos se utilizan principalmente para reducir la glucemia postprandial. Un estudio ha encontrado que la administración de acarbosa a largo plazo puede prevenir la

transición de intolerancia a la glucosa a DM tipo 2, e incluso atenuar el riesgo cardiovascular asociado²³³. La acarbosa no se absorbe en el intestino, por lo que no actúa directamente sobre sus tejidos diana, sino que es probable que sus efectos estén mediados por señales gastrointestinales o sean consecuencia de la disminución de la glucotoxicidad.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Establecer la **prevalencia de resistencia a la insulina**, estimándose la **sensibilidad a la insulina con** tres métodos indirectos diferentes: **El Homeostasis Model Assessment (HOMA), el QUICKI y el índice de McAuley**, realizando un estudio comparativo de los tres métodos, ajustando por sexo y edad.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Cálculo del riesgo cardiovascular con tres tablas de riesgo de enfermedad coronaria (Framingham, de Anderson 1.991; Framingham calibradas para la población española, de Marrugat 2.003 y SCORE para poblaciones de bajo riesgo cardiovascular, 2.003), comparando resultados entre las tres ecuaciones.

2.2.2 Describir en la población con resistencia a la insulina, la prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular, asociados con el Síndrome Metabólico: Obesidad abdominal, hipertensión arterial, dislipemia (hipertrigliceridemia y disminución del colesterol HDL) así como otros determinantes de riesgo cardiovascular asociados al estilo de vida como el consumo de alcohol, tabaquismo, sedentarismo, y aquéllos no asociados al estilo de vida como sexo, edad, hiperuricemia, hipercreatinemia y microalbuminuria.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio:

Estudio transversal de prevalencia de base poblacional.

3.2 Universo:

Provincia de Segovia (ámbito rural y urbano). Las áreas urbanas se definieron como aquéllas que contaban con 5.000 ó más residentes permanentes.

3.3 Población de estudio:

Población muestreada de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 35 y los 74 años, residentes en un área urbana y rural de Segovia. Según los datos del censo de 2001 (Instituto Nacional de Estadística), la población era de 147.694 habitantes. La distribución de la población por sexo y edad entre 35-74 años fue de 63.417: 62% rural y 38% urbana.

3.4 Criterios de inclusión:

Población de ambos sexos, con edades entre los 35 y los 74 años de edad, con domicilio actual en la provincia de Segovia (de áreas urbanas y rurales). El ser diabético no excluye a un individuo del estudio, excepto en los casos que se definen en los criterios de no inclusión.

3.5 Criterios de no inclusión:

Individuos que no dieron su consentimiento informado o que decidieron retirarse del estudio o que eran diabéticos juveniles (se considera así a los sujetos diagnosticados antes de los 35 años de edad) o que estaban en tratamiento con insulina o que refirieron tener insuficiencia cardiaca severa, o insuficiencia hepática con ascitis, o alguna hernia o eventración en el abdomen, excepto las inguinales, o haber sufrido alguna intervención quirúrgica en el abdomen en el último año, o haber ganado o perdido 5 ó más kg. de peso en los últimos 6 meses, o estar ingresado actualmente en un hospital o tener residencia habitual en una residencia o institución, o estar embarazada actualmente o haber tenido parto en el último año.

Era fundamental aplicar los criterios de no inclusión al principio de la entrevista con el sujeto, porque si no quedaba incluido en el estudio, no se le realizaba la prueba de la tolerancia oral a la glucosa, pero sí se recogían los demás datos.

3.6 Selección de los individuos:

Se utilizó un muestreo aleatorio estratificado por edad, sexo y zona básica de salud, de la población urbana y rural de la provincia de Segovia, a partir de la base de datos proporcionada por el Servicio Regional de Salud de la tarjeta individual sanitaria (98% de cobertura), con los permisos éticos y legales de aquel momento.

3.7 Tamaño muestral:

El tamaño de la muestra calculado como una proporción de poblaciones finitas, considerando un nivel de confianza de 95 % y un error absoluto de +/- 2, es de 2.992, de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 35 y los 74 años de edad residentes en Segovia (ámbito urbano y rural). Se añadió un 30 % de tamaño muestral más en previsión de los no respondedores. El cálculo del tamaño muestral se realizó asumiendo una prevalencia de SM de 20%, según los datos obtenidos con anterioridad en España y en Europa⁵.

Los individuos de la muestra se repartieron de forma proporcional a la población de cada estrato, definidos por edad y tipo de población.

Tabla 4. Distribución por grupos de edad y por sexo de la muestra

Grupos de edad (años)	Nº de Hombres	Nº de Mujeres	Total
35-44	482	439	921
45-54	351	304	655
55-64	300	310	610
65-74	384	422	806
Total	1.517	1.475	2.992

Participaron 15 Centros de Salud de la provincia de Segovia: Cantalejo, Carbonero, Cuellar, Navafría, Nava de la Asunción, Riaza, Segovia I, Segovia

II, Segovia III, Segovia Rural, Sepúlveda, Villacastín, El Espinar, La Granja de San Ildefonso y Sacramenia.

3.8 Método de reclutamiento, contacto e invitación:

Se envió una carta por correo a los seleccionados por el muestreo aleatorio, citándoles en sus centros de salud (hasta tres convocatorias), donde personal becario específicamente formado, les informó del proyecto, y el/la individuo/a que aceptaba participar, firmaba la presentación del estudio y el consentimiento informado por escrito (Véase Anexo 8.1), comprobaron si cumplían los criterios de inclusión, se completaron las preguntas del cuestionario, la entrevista, las extracciones sanguíneas y el examen físico.

3.9 Periodo de estudio:

El tiempo del estudio completo fue de un año y medio (del 3 de abril de 2001 al 30 de octubre de 2002).

3.10 Variables de estudio (Véase Anexo 8.2)

3.10.1 Variables dependientes:

- Intolerancia a la Glucosa.
- Diabetes Mellitus tipo 2.
- Resistencia a la Insulina.
- Síndrome Metabólico, según criterios ATP III.

3.10.2 Variables independientes:

- Variables demográficas.
- Valoración de la actividad física.
- Exploración física: Medidas e índices antropométricos.
- Determinaciones biológicas.
- Antecedentes familiares / personales de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipemias.
- Obesidad.

3.11 Elección de la técnica de recogida de información y elaboración del instrumento:

A los individuos de la muestra que dieron su consentimiento informado para entrar en el estudio, se les administró el cuestionario estandarizado adaptado del protocolo OMS-MONICA. El cuestionario proporcionó la información de variables demográficas, antecedentes familiares / personales y hábitos de vida, que forman parte de los factores de riesgo. Se realizaron exploración física y determinaciones analíticas en sangre venosa (Véase Anexo 8.2: Manual para los entrevistadores).

3.12 Codificación y tabulación

La codificación se realizó, para todas aquellas variables que entraron en análisis como numéricas, según el tipo. Las variables dicotómicas de presencia o ausencia de la característica como 1=sí, 2=no. Las variables cualitativas de varias categorías en orden ascendente a partir del 1. Las variables cuantitativas en su valor numérico. Se adscribieron los valores numéricos marginales a cada categoría de respuesta en el protocolo.

Los datos se registraron en una base de datos confeccionada para este fin.

3.13 Consideraciones éticas

Se pidió consentimiento informado previo al inicio del estudio. Se respetaron las normas de la Declaración de Helsinki y se mantuvo y se mantendrá la confidencialidad de los datos, de acuerdo a la ley de protección de datos (Ley Orgánica 5/92 de 29 de Octubre sobre la regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal, modificada por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica).

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de referencia del Servicio Regional de Salud de Segovia y por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos. Todos los participantes dieron su consentimiento informado, por escrito.

3.14 Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media, desviación estándar (DE), e intervalo de confianza al 95 %. En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de Ji cuadrado o la prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones. Se estimó la odds ratio junto a su intervalo de confianza al 95% según el método de Cornfield.

Se ajustó un modelo de regresión logística, con el objeto de evaluar la asociación de aquellas variables que en análisis crudo el resultado de la p del contraste era inferior a 0.15. Este modelo permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la ocurrencia de un evento.

Se evaluó la existencia de interacciones, introduciendo las variables independientes multiplicativas con pruebas de significación estadística y se mantuvieron en el modelo los términos de interacción estadísticamente significativos. Se presentan las odds ratios ajustadas junto a sus intervalos de confianza al 95 %.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías) y/o el análisis de la varianza (ANOVA). Mediante esta técnica se evaluaron las diferencias de medias debido al efecto individual, o principal de cada factor y/o al efecto de sus interacciones. En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I ó error alfa menor a 0.05.

Para hacer comparables las estimaciones de prevalencia con otros estudios se realizó una estandarización directa de tasas, utilizando como referencia la población mundial.

Se realizó un análisis factorial con variables que se puedan asociar con la presencia de factores relacionados con el riesgo cardiovascular.

Mediante regresión logística se estudiaron las variables independientes de potencial relevancia biológica en el SM. Se calcularon las odds ratio (OR) ajustadas y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%). En el modelo de regresión logística se incluyeron las variables con nivel de significación $p < 0,05$ en el análisis univariado y/o de relevancia biológico-clínica.

El paquete informático que se utilizó para el análisis fue el SPSS para Windows Versión 12.0.

3.15 Cálculo de riesgo cardiovascular

Se utilizaron tres tipos de tablas para calcular el riesgo cardiovascular: La tabla de Framingham (Anderson, 1991), la tabla de Framingham calibrada para la población española, Marrugat, 2003) y las tablas del proyecto SCORE para población de bajo riesgo cardiovascular, 2003 (Véase Anexo 8.3). El cálculo de riesgo se realizó mediante programación con Microsoft Visual Basic®.

3.16 Limitaciones del estudio

Una limitación del estudio es la tasa de no respuesta, situación inherente a todo tipo de estudio transversal. Para paliar este inconveniente se añadió un 30 % de tamaño muestral más en previsión de los no respondedores. Sin embargo, el carácter de control de parámetros analíticos y de cuidado médico que tiene este estudio, puede ser un condicionante a favor de que la población acceda a participar.

Dado el carácter transversal del estudio no se puede establecer causalidad, ya que no es posible la secuencia temporal.

El estudio no es predictivo, o el riesgo se predice con una precisión variable.

Se desconoce la acción de los factores en el pasado.

Existe una imposibilidad de establecer qué ocurre primero (factor de riesgo-efecto).

4. RESULTADOS

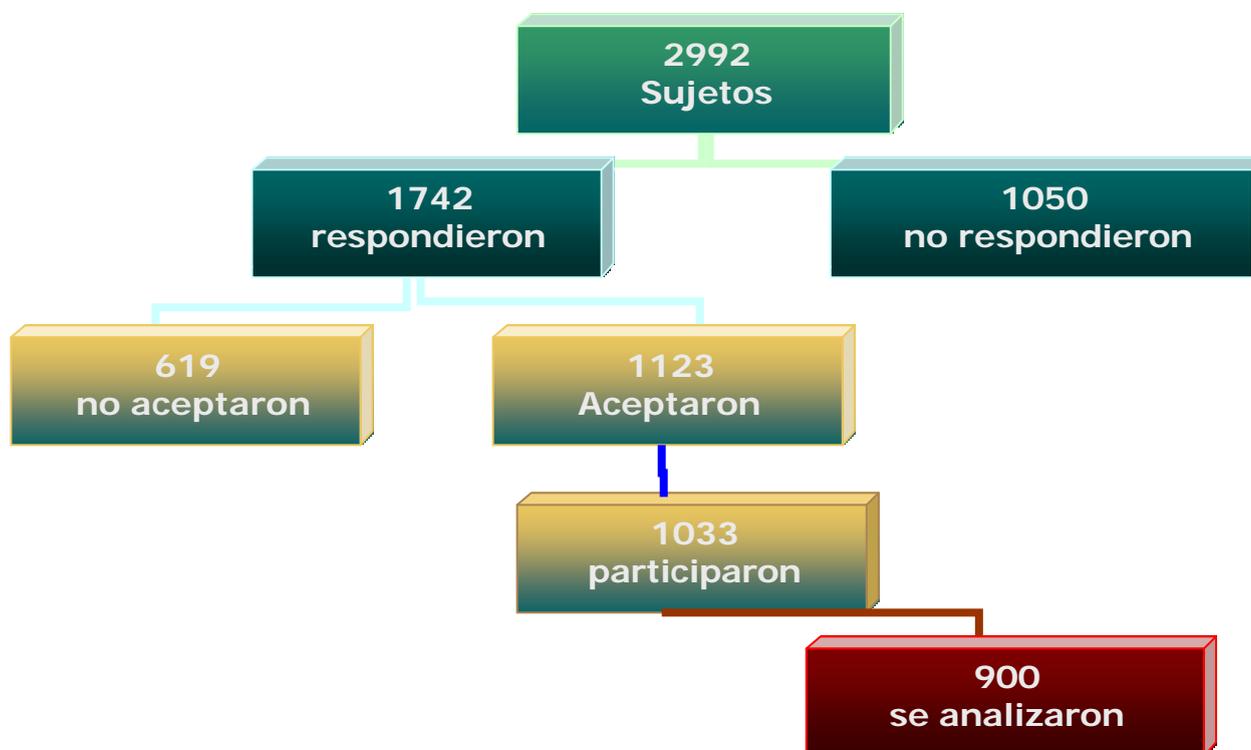
4. RESULTADOS

4.1 Descripción de la Población de la Muestra

4.1.1 Tamaño de la muestra

Del tamaño muestral calculado de 2.992 sujetos, 1.050 personas no respondieron, mientras que 1.742 sujetos sí que lo hicieron, pero 619 no aceptaron participar.

En un principio, aceptaron 1.123, aunque los participantes fueron 1.033. De éstos, finalmente se analizaron a 900 sujetos.



En la tabla 5, se muestra la distribución de los 900 sujetos analizados por grupos de edad y por sexo, observándose una mayor proporción de personas mayores de 65 años, tanto en hombres como en mujeres, en comparación con los restantes grupos de edad (aproximadamente, corresponden a un 30 %). Se analizaron 419 (46,6%) hombres y 481 (53,4%) mujeres.

Tabla 5. Distribución por grupos de edad y por sexo de los 900 sujetos analizados. Estudio poblacional de Segovia. Año 2.001- 2.002.

Grupos de edad (años)	Nº de Hombres	Nº de Mujeres	Total
35-44	109 (26,0%)	108 (22,5%)	217 (24,1%)
45-54	111 (26,5%)	123 (25,6%)	234 (26,0%)
55-64	71 (16,9%)	104 (21,6%)	175 (19,4%)
65-74	128 (30,6%)	146 (30,3%)	274 (30,5%)
Total	419 (46,6%)	481 (53,4%)	900 (100%)

El tamaño muestral calculado inicialmente fue de 2.992 sujetos, pero se produjo un sesgo de selección, ya que finalmente participaron 1.033 individuos, en las figuras 2 y 3, se puede observar los porcentajes de hombres y de mujeres por edad, comparando con el tamaño muestral inicial y el tamaño que participó realmente. Sin embargo, la prevalencia de SM alcanzada en el estudio poblacional de Segovia fue inferior a la de otros estudios realizados, con lo que a pesar de la no respuesta, no se sobreestimó la prevalencia de SM. La prevalencia global del SM no ajustada obtenida fue de un 18,9% (IC 95%: 16,4-21,0), en hombres un 16,8% (IC 95%: 13,4-21,0) y en mujeres un 20,7% (IC 95%: 17,1-24,7), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,164$), pero sí con una tendencia lineal ascendente en relación a la edad en ambos sexos. La **prevalencia global del SM ajustada por edad y sexo fue de 17%** (IC 95% 14,3-19,9), de 15,7% en hombres (IC 95%: 11,7-19,7) y de 18,1% en mujeres (IC 95%: 14,3-21,9). De la misma manera, las mujeres con edades comprendidas entre 65-74 años presentaron una prevalencia mayor de SM ($p = 0,030$).

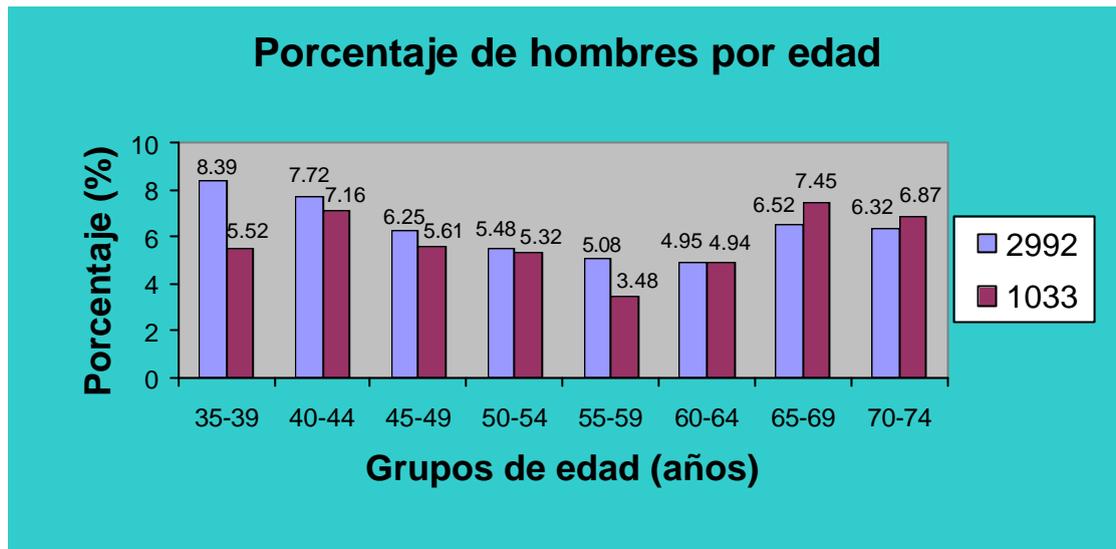


Fig 2. Comparación entre porcentaje de hombres calculado en tamaño muestral y el porcentaje de hombres que participó distribuidos por grupos de edad

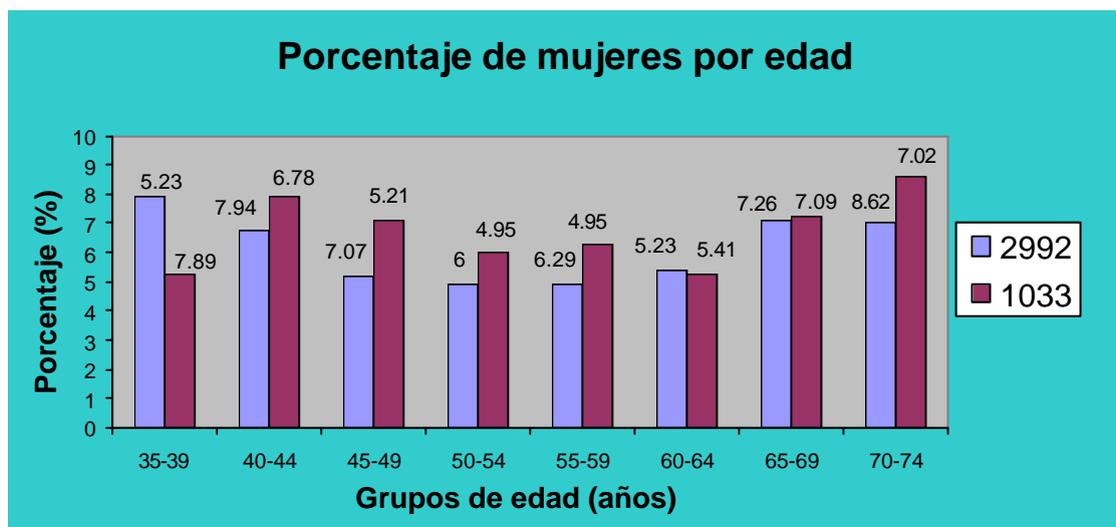


Fig 3. Comparación entre porcentaje de mujeres calculado en tamaño muestral y el porcentaje de mujeres que participó distribuidos por grupos de edad

4.1.2 Datos sobre la extracción venosa y la prueba de sobrecarga oral con glucosa

Los datos obtenidos sobre la extracción venosa y la prueba de sobrecarga oral con glucosa, pueden consultarse en la tabla 6. La extracción venosa se realizó en 895 (99,4%) personas, y no se pudo extraer sangre en 5 (0,6%) de ellas. La prueba de sobrecarga oral a la glucosa se realizó a 848 (95,1%) individuos.

Tabla 6. DATOS SOBRE EXTRACCIÓN VENOSA Y PRUEBA DE SOBRECARGA ORAL CON GLUCOSA
Estudio poblacional de Segovia. Año 2.001- 2.002.

		HOMBRES	MUJERES	TOTAL	P
		N (%)	N (%)	N (%)	
EXTRACCIÓN VENOSA					0,380
(N = 900)	Realizada	418 (99,8)	477 (99,2)	895 (99,4)	
	No realizada	1 (0,2)	4 (0,8)	5 (0,6)	
RAZÓN DE NO REALIZARSE LA EXTRACCIÓN					
(N = 5)	Un hombre se niega		En cuatro mujeres no se localizan las venas		
PRUEBA DE SOBRECARGA ORAL CON GLUCOSA					0,353
(N = 892)	Realizada	393 (94,2)	455 (95,8)	848 (95,1)	
	No realizada	24 (5,8)	20 (4,2)	44 (4,9)	

4.1.3 Datos demográficos

La media de edad de los sujetos analizados fue de 55 años (54,67 años en hombres y 55,46 años en mujeres, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. La mayoría estaban casados o vivían en pareja 736 (81,8%), habitaban en un área rural (57,2%), tenían estudios de primer grado (56,3%), y trabajaban en la actualidad (60,2%). El motivo más frecuente de no estar trabajando era la jubilación (78,2% de los que no estaban trabajando en el momento de realizar la entrevista). Los datos demográficos se describen en la tabla 7.

Tabla 7. DATOS DEMOGRÁFICOS. Estudio poblacional de Segovia. Año 2.001- 2.002.

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL	p
	N (%)	N (%)	N (%)	
GÉNERO	419 (46,6)	481 (53,4)	900 (100)	
EDAD (AÑOS)*	54,67 (12,03)	55,46 (11,75)	55,09 (11,88)	0,321
ESTADO CIVIL				< 0,001
(N = 900)				
Soltero	62 (14,8)	29 (6,0)	91 (10,1)	
Casado/Pareja	347 (82,8)	389 (80,9)	736 (81,8)	
Viudo	6 (1,4)	54 (11,2)	60 (6,7)	
Separado/Divorciado	4 (1,0)	9 (1,9)	13 (1,4)	
HÁBITAT				0,015
(N = 900)				
Urbano	161 (38,4)	224 (46,6)	385 (42,8)	
Rural	258 (61,6)	257 (53,4)	515 (57,2)	
ESTUDIOS				0,056
(N = 900)				
Ni lee ni escribe	2 (0,5)	4 (0,8)	6 (0,7)	
No estudios	30 (7,2)	22 (4,6)	52 (5,8)	
1º Grado	221(52,7)	286 (59,5)	507 (56,3)	
2º Grado (1º ciclo)	57 (13,6)	70 (14,6)	127 (14,1)	
2º Grado (2º ciclo)	73 (17,4)	53 (11,0)	126 (14,0)	
3º Grado (1º ciclo)	15 (3,6)	23 (4,8)	38 (4,2)	
3º Grado (2º ciclo)	21 (5,0)	23 (4,8)	44 (4,9)	
TRABAJA EN ACTUALIDAD				0,048
(N = 900)				
Sí	267 (63,7)	275 (57,2)	542 (60,2)	
No	152 (36,3)	206 (42,8)	358 (39,8)	
MOTIVO NO TRABAJA				< 0,001
(N = 339)				
Jubilado	126 (86,3)	139 (72,0)	265 (78,2)	
Parado (con subsidio)	7 (4,8)	5 (2,6)	12 (3,5)	
Parado (sin subsidio)	2 (1,4)	12 (6,2)	14 (4,1)	
Invalidez	8 (5,5)	7 (3,6)	15 (4,4)	
Otro	3 (2,1)	30 (15,5)	33 (9,7)	

*Datos expresados en Media (Desviación Estándar)

4.1.4 Antecedentes familiares

En la tabla 8, se detallan los antecedentes familiares referentes a hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus y tratamiento con insulina. En un 35,2% de los individuos uno de los padres era hipertenso, en un 18,9% uno de los padres era diabético y en un 16,7% uno de los padres era obeso. En referencia a los antecedentes de los hermanos destaca que un 11,6% de los sujetos tenía a uno de sus hermanos diagnosticado de hipertensión arterial. Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombre y

mujer en los antecedentes de hipertensión arterial de los padres y de los hermanos.

Tabla 8. ANTECEDENTES FAMILIARES. Estudio poblacional de Segovia. Año 2.001- 2.002.

		HOMBRES	MUJERES	TOTAL	p
		N (%)	N (%)	N (%)	
HTA* PADRES					< 0,001
(N = 825)	Ninguno	257 (68,5)	239 (53,1)	496 (60,1)	
	Uno de los padres	101 (26,9)	189 (42,0)	290 (35,2)	
	Los dos padres	17(4,5)	22 (4,9)	39 (4,7)	
HTA* HERMANOS					< 0,025
(N = 834)	Ninguno	334 (88,4)	372 (81,6)	706 (84,7)	
	Uno de los hermanos	34 (9,0)	63 (13,8)	97 (11,6)	
	Dos o más hermanos	10 (2,6)	21 (4,6)	31 (3,7)	
OBESIDAD PADRES					0,377
(N = 894)	Ninguno	339 (81,7)	384 (80,2)	723 (80,9)	
	Uno de los padres	69 (16,6)	80 (16,7)	149 (16,7)	
	Los dos padres	7 (1,7)	15 (3,1)	22 (2,5)	
OBESIDAD HERMANOS					0,496
(N = 893)	Ninguno	364 (87,9)	409 (85,4)	773 (86,6)	
	Uno de los hermanos	34 (8,2)	45 (9,4)	79 (8,8)	
	Dos o más hermanos	16 (3,9)	25 (5,2)	41 (4,6)	
DIABETES PADRES					0,622
(N = 873)	Ninguno	324 (80,2)	377 (80,4)	701 (80,3)	
	Uno de los padres	78 (19,3)	87 (18,6)	165 (18,9)	
	Los dos padres	2 (0,5)	5 (1,1)	7 (0,8)	
DIABETES HERMANOS					0,139
(N = 881)	Ninguno	376 (93,1)	426 (89,3)	802 (91,0)	
	Uno de los hermanos	22 (5,4)	42 (8,8)	64 (7,3)	
	Dos o más hermanos	6 (1,5)	9 (1,9)	15 (1,7)	
INSULINA PADRES					0,349
(N = 886)	Ninguno	386 (94,1)	440 (92,4)	826 (93,2)	
	Uno de los padres	24 (5,9)	36 (7,6)	60 (6,8)	
	Los dos padres	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
INSULINA HERMANOS					0,204
(N = 879)	Ninguno	395 (97,8)	458 (96,4)	853 (97,0)	
	Uno de los hermanos	8 (2,0)	17 (3,6)	25 (2,8)	
	Dos o más hermanos	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,1)	

*HTA= Hipertensión Arterial

4.1.5 Hábitos de vida

En la descripción de los hábitos de vida de los sujetos analizados, se encontró que un 59,1% consumían algún tipo de bebida alcohólica, encontrándose diferencias estadísticamente significativas por género, los hombres (81,9%) tomaban alcohol con más frecuencia que las mujeres (39,3%). De los individuos que consumían alcohol, un 52,3% lo hacían diariamente.

En cuanto al tabaquismo, se encontró que fumaba un 22,0% de la muestra analizada, encontrándose diferencias estadísticamente significativas por género, los hombres fumaban en mayor proporción (30,3%) que las mujeres (14,8%). El tipo más frecuente de tabaco fueron los cigarrillos (81,3%) y la mediana de cigarrillos fumados al día es de 15, con un rango intercuartílico de 5,5 a 20 cigarrillos.

En lo referente al tipo de actividad física realizada diariamente en el trabajo, la intensidad más frecuente fue la moderada (55,2%), con una media de cuatro horas sentado al día y una media de 8 horas acostado al día.

En cuanto al ejercicio físico practicado en el tiempo de ocio, un 66,4% refería que lo hacía al menos una vez por semana, con una media de 7 días a la semana y una media de una hora al día.

Todos los datos sobre estilo de vida se describen con más detalle en la tabla 9.

Tabla 9. HÁBITOS DE VIDA. Estudio poblacional de Segovia. Año 2.001- 2.002.

		HOMBRES N (%)	MUJERES N (%)	TOTAL N (%)	p
ALCOHOL					
CONSUMO DE BEBIDA ALCOHÓLICA (N = 900)	Sí	343 (81,9)	189 (39,3)	532 (59,1)	< 0,001
	No	76 (18,1)	292 (60,7)	368 (40,9)	
FRECUENCIA CONSUMO ALCOHOL (N = 532)	Diario	221 (64,4)	57 (30,2)	278 (52,3)	< 0,001
	3-4 veces/semana	27 (7,9)	13 (6,9)	40 (7,5)	
	1-2 veces/semana	59 (17,2)	43 (22,8)	102 (19,2)	
	Ocasionalmente	36 (10,5)	76 (40,2)	112 (21,1)	
TABACO					
CONSUMO DE TABACO (N = 900)	Sí	127 (30,3)	71 (14,8)	198 (22,0)	<0,001
	No	139 (33,2)	341 (70,9)	480 (53,3)	
	Ex fumador	153 (36,5)	69 (14,3)	222 (24,7)	
TIPO DE TABACO (N = 198)	Cigarrillos	91 (71,7)	70 (98,6)	161 (81,3)	<0,001
	Puros	24 (18,9)	0 (0)	24 (12,1)	
	Combinaciones	12 (9,4)	1 (1,4)	13 (6,6)	
CANTIDAD DE TABACO DIARIA* (N = 197)	Nº de Cigarrillos	15(3-23,5)	15 (8-20)	15 (5,5-20)	0,965
ACTIVIDAD FÍSICA					
ACT.FÍSICA DIARIA EN SU TRABAJO (N = 893)	Ligera	151 (36,3)	130 (27,3)	281 (31,5)	<0,001
	Moderada	199 (47,8)	294 (61,6)	493 (55,2)	
	Intensa	66 (15,9)	53 (11,1)	119 (13,3)	
CUÁNTAS HORAS SENTADO AL DÍA* (N=880)		3 (2-5)	4 (3-5)	4 (3-5)	0,747
CUÁNTAS HORAS ACOSTADO AL DÍA* (N=892)		8 (7-9)	8 (8-9)	8 (8-9)	0,189
EJ. FÍSICO AL MENOS 1 VEZ/SEMANA EN TIEMPO DE OCIO (N = 900)	Sí	259 (61,8)	339 (70,5)	598 (66,4)	0,007
	No	160 (38,2)	142 (29,5)	302 (33,6)	
¿CUÁNTOS DÍAS POR SEMANA?* (N=579)		6 (2-7)	7 (3-7)	7 (3-7)	< 0,001
¿CUÁNTAS HORAS PRACTICA?* (N=586)		2 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-2)	< 0,001

* Datos expresados en Mediana (p25-p75)

4.1.6 ANAMNESIS PERSONAL

Un 6,2% de los individuos referían que su médico le había diagnosticado de diabetes mellitus, de los cuales un 55,4% tomaba un antidiabético oral, con una mediana de duración del tratamiento de 4 años. Seguían dieta antidiabética un 80,36% de los sujetos, con una mediana de tiempo de duración de seguimiento de la dieta de 8 años.

La prevalencia encontrada en el diagnóstico previo de hipertensión arterial fue de un 20,9%, de los que tomaban algún fármaco antihipertensivo un 75,1%, con una mediana de duración de 5 años de tratamiento con medicación.

En cuanto al diagnóstico previo de hipercolesterolemia, referían que lo tenían un 27% de los sujetos analizados, tomando un hipolipemiente el 30,5%, con una mediana de duración de 3 años de tratamiento con medicación. Seguían dieta hipolipemiente un 51,4%, con una mediana de duración de 4 años de consumo de dieta con bajo contenido en grasas.

En la tabla 10, pueden consultarse los datos de la anamnesis personal sobre tres factores de riesgo cardiovascular importantes: Diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipercolesterolemia.

**Tabla 10. ANAMNESIS PERSONAL DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.
Estudio poblacional de Segovia. Año 2.001- 2.002.**

		HOMBRES N (%)	MUJERES N (%)	TOTAL N (%)	p
DIABETES MELLITUS					
EL MÉDICO LE DIAGNOSTICÓ DIABETES (N = 900)					0,890
	Sí	27 (6,4)	29 (6,0)	56 (6,2)	
	No	392 (93,6)	452 (94,0)	844 (93,8)	
TOMA ANTIDIABÉTICO ORAL (N = 56)					0,602
	Sí	16 (59,3)	15 (51,7)	31 (55,4)	
	No	11 (40,7)	14 (48,3)	25 (44,6)	
TIEMPO CON ANTIDIABÉTICOS ORALES (años)* (N = 30).		4,0 (0,7-10,0)	3,8 (1,5-10,0)	4,0 (1,4-10,0)	0,923
DIETA DIABETES (N = 56)					1,000
	Sí	22 (81,48)	23 (79,31)	45 (80,36)	
	No	5 (18,52)	6 (20,69)	11 (19,64)	
TIEMPO CON DIETA ANTIDIABÉTICA (años)* (N = 45)		7,0 (2,8-77,0)	10,0 (1,0-20,0)	8,0 (2,0-24,5)	0,289
HIPERTENSIÓN ARTERIAL					
EL MÉDICO LE DIAGNOSTICÓ HTA (N = 900)					0,007
	Sí	71 (16,9)	117 (24,3)	188 (20,9)	
	No	348 (83,1)	364 (75,7)	712 (79,1)	
TOMA ANTIHIPERTENSIVO (N = 189)					0,085
	Sí	49 (68,1)	93 (79,5)	142 (75,1)	
	No	23 (31,9)	24 (20,5)	47 (24,9)	
TOMÓ MEDICACIÓN PARA HTA EN ÚLTIMAS 24 HORAS (N = 142)					0,013
	Sí	22 (44,9)	22 (23,7)	44 (31,0)	
	No	27 (55,1)	71 (76,3)	98 (69,0)	
TIEMPO CON ANTIHIPERTENSIVO (años)* (N = 138)		3,0 (2,4-9,8)	5,5 (3,0-10,0)	5,0 (3,0-10,0)	0,465
HIPERCOLESTEROLEMIA					
MÉDICO LE DIAGNOSTICÓ HIPERCOLESTEROLEMIA (N = 900)					1,000
	Sí	113 (27,0)	130 (27,0)	243 (27,0)	
	No	306 (73,0)	351 (73,0)	657 (73,0)	
TOMA HIPOLIPEMIANTE (N = 243)					0,025
	Sí	26 (23,0)	48 (36,9)	74 (30,5)	
	No	87 (77,0)	82 (63,1)	169 (69,5)	
TIEMPO CON HIPOLIPEMIANTES (AÑOS)* (N = 71)		3,0 (0,5-4,5)	4,0 (1,0-9,3)	3,0 (1,0-6,0)	0,090
DIETA HIPERCOLESTEROLEMIA (N = 243)					<0,001
	Sí	44 (38,9)	81 (62,3)	125 (51,4)	
	No	69 (61,1)	49 (37,7)	118 (48,6)	
TIEMPO CON DIETA HIPOLIPEMIANTE (AÑOS)* (N = 124)		4,0 (2,0-10,0)	5,0 (2,0-10,0)	4,0 (2,0-10,0)	0,588

* Datos expresados en Mediana (p25-p75)

En cuanto al diagnóstico de antecedente personal de enfermedades previas, hay que destacar que sólo un 1,2% refería diagnóstico previo de enfermedad coronaria y un 1,1% de enfermedad cerebrovascular, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas por género en ambos casos.

La prevalencia de enfermedades crónicas fue de un 22,3%, siendo las más frecuentes las correspondientes a problemas osteoarticulares (osteoartritis fundamentalmente) y a enfermedades respiratorias crónicas (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma). Tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de enfermedades crónicas por género.

Estos datos se pueden consultar en la tabla 11.

**Tabla 11. ANAMNESIS PERSONAL DE ENFERMEDADES PREVIAS.
Estudio poblacional de Segovia. Año 2.001- 2.002.**

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL	p
	N (%)	N (%)	N (%)	
<u>ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES</u>				
EL MÉDICO LE DIAGNOSTICÓ ENF. CORONARIA (N = 900)				0,363
Sí	7 (1,7)	4 (0,8)	11 (1,2)	
No	412 (98,3)	477 (99,2)	889 (98,8)	
EL MÉDICO LE DIAGNOSTICÓ ENF. CEREBREVASULAR (N = 900)				0,202
Sí	7 (1,7)	3 (0,6)	10 (1,1)	
No	412 (98,3)	478 (99,4)	890 (98,9)	
<u>OTRAS ENFERMEDADES</u>				
EL MÉDICO LE DIAGNOSTICÓ ENF. CRÓNICA (N = 900)				0,108
Sí	104 (24,8)	97 (20,2)	201 (22,3)	
No	315 (75,2)	384 (79,8)	699 (77,7)	

La mediana del número de partos fue de 2 partos por mujer analizada, que correspondía a un 41,6% de las mujeres.

Un 21,9% tenían cuatro o más hijos, un 18,7% tenían tres hijos, un 6,2% tenían un hijo y un 11,6% no tenían ningún hijo.

De las mujeres analizadas, un 58,6% ya referían menopausia, de las cuales un 85,1% era por causa natural y un 14,9% por causa quirúrgica.

Estos datos se pueden consultar en la tabla 12.

**Tabla 12. HISTORIA GINECO-OBSTÉTRICA (MUJERES).
Estudio poblacional de Segovia. Año 2.001- 2.002.**

PARTOS* (N = 481)	2 (2-3)
Nº PARTOS (N = 481)	MUJERES N (%)
Cero	56 (11,6)
Uno	30 (6,2)
Dos	200 (41,6)
tres	90 (18,7)
Cuatro o más	105 (21,9)
Total	481 (100)
AMENORREA (N=481)	
SÍ	282 (58,6)
NO	199 (41,4)
Total	481 (100)
CAUSA DE AMENORREA (N=282)	
Natural	240 (85,1)
Quirúrgica	42 (14,9)
Total	282 (100)

* Datos expresados en Mediana (p25-p75)

4.1.7 EXPLORACIÓN FÍSICA: ANTROPOMETRÍA Y PRESIÓN ARTERIAL

En la tabla 13, se describen los datos de la exploración antropométrica y de presión arterial. La media del índice de masa corporal fue de 27,62 kg/m², sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas por género. En cambio, la media de la cintura fue de 92,40 cm, y sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas por género (96,43 cm en hombres y 88,89 cm en mujeres). La media de la presión arterial sistólica fue de 125,59 mm Hg y de la diastólica de 78,42 mm Hg, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas por género. La prevalencia de pulso arrítmico fue de 2,3 %, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas por género.

Tabla 13. EXPLORACIÓN FÍSICA: ANTROPOMETRÍA Y PRESIÓN ARTERIAL. Estudio poblacional de Segovia. Año 2.001- 2.002.

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL	P
	Media (Desviación Estándar)	Media (Desviación Estándar)	Media (Desviación Estándar)	
EDAD (AÑOS)	54,67 (12,03)	55,46 (11,75)	55,09 (11,88)	0,321
PESO (Kg)	77,93 (10,39)	66,51 (10,84)	71,82 (12,06)	< 0,001
TALLA (cm)	167,95 (6,82)	155,41 (6,72)	161,24 (9,22)	< 0,001
IMC (Kg/m ²)	27,61 (3,27)	27,62 (4,68)	27,62 (4,09)	0,973
CINTURA MÍNIMA (cm)	95,89 (8,93)	86,12 (11,45)	90,66 (11,44)	< 0,001
CINTURA OMBLIGO (cm)	96,96 (8,47)	91,73 (12,09)	94,16 (10,88)	< 0,001
CINTURA (cm)	96,43 (8,61)	88,89 (11,50)	92,40 (10,92)	< 0,001
CADERA (cm)	98,93 (6,72)	101,96 (9,03)	100,55 (8,18)	< 0,001
COCIENTE CINTURA/CADERA	0,97 (0,07)	0,84 (0,07)	0,90 (0,97)	< 0,001
MUSLO (cm)	51,25 (4,14)	51,46 (6,13)	51,36 (5,30)	0,555
DIÁMETRO SAGITAL ABDOMINAL (cm)	22,63 (3,04)	20,54 (3,36)	21,50 (3,38)	< 0,001
FRECUENCIA CARDIACA (lat/min)	67,08 (9,39)	71,41 (9,70)	69,40 (9,80)	< 0,001
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mm Hg)	126,40 (16,49)	124,88 (18,65)	125,59 (17,68)	0,205
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mm Hg)	78,86 (8,76)	78,03 (9,05)	78,42 (8,92)	0,170
	HOMBRES	MUJERES	TOTAL	P
	N (%)	N (%)	N (%)	
PULSO				0,499
Rítmico	395 (97,3)	462 (98,1)	857 (97,7)	
Arrítmico	11(2,7)	9 (1,9)	20 (2,3)	

En la figura 4, se puede observar que un 31,2% de los sujetos tienen normopeso, un 35,3% sobrepeso (definido como un IMC entre 25 y 29,99 Kg/m²), un 28,6% obesidad de primer grado (definida como un IMC entre 30 y 34,99 Kg/m²), un 4,8% obesidad de segundo grado (definida como un IMC entre 35 y 39,99 Kg/m²), encontrándose diferencias estadísticamente significativas por género, sobre todo en el grupo de obesidad de segundo grado, donde hay un 7,2% de las mujeres frente a un 2,2% de los hombres.

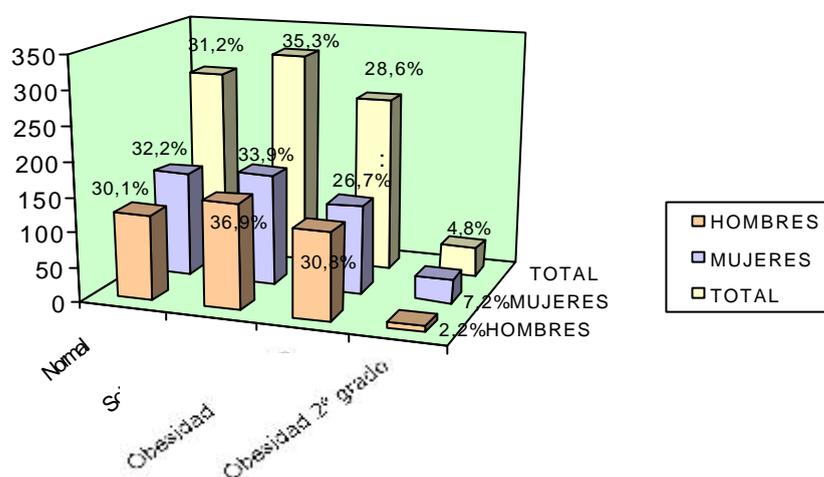


Fig. 4. Clasificación de Obesidad, según IMC (Kg/m²). N = 887 (p=0,004).

La prevalencia de obesidad abdominal, según los criterios del ATP III, fue de 24,7% en hombres y de 58,3% en mujeres, encontrándose diferencias estadísticamente significativas, ya que es mucho mayor la prevalencia de obesidad abdominal en mujeres que en hombres (Véase la tabla 14).

La prevalencia de hipertensión arterial, según los criterios del ATP III, teniendo en cuenta la medicación, fue del 47,3% en hombres y de 45,4% en mujeres, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas por género (Véase la tabla 14).

Tabla 14. Obesidad e Hipertensión Arterial según criterios ATP III. Estudio poblacional de Segovia. Año 2.001- 2.002.

		PREVALENCIA % (N)	OR*	IC (95%)*	p
OBESIDAD ABDOMINAL, SEGÚN CRITERIOS ATP III (N=890)					<0,001
	HOMBRE	24,7 (413)	0,24	0,18-0,31	
	MUJER	58,3 (477)	1		
HIPERTENSIÓN ARTERIAL, SEGÚN CRITERIOS ATP III (N=881)					0,28
	HOMBRE	45,9 (412)	1,16	0,89-1,52	
	MUJER	42,2 (469)	1		
HIPERTENSIÓN ARTERIAL, SEGÚN CRITERIOS ATP III, teniendo en cuenta medicación (N=883)					0,59
	HOMBRE	47,3 (412)	1,08	0,83-1,41	
	MUJER	45,4 (471)	1		

*OR: Odds ratio

*IC (95%): Intervalo de confianza al 95%

4.1.8 ANÁLISIS VENOSOS

En la tabla 15, se describen los parámetros analizados en sangre venosa, donde destaca que el colesterol HDL presenta una media de 60,62 mg/dl, encontrándose diferencias estadísticamente significativas por género, una media de 55,38 mg/dl en hombres y una media de 65,06 mg/dl en mujeres. La media de la uricemia fue de 5,26 mg/dl, encontrándose diferencias estadísticamente significativas por género, una media de 6,14 mg/dl en hombres y una media de 4,51 mg/dl en mujeres.

Tabla 15. ANÁLISIS VENOSOS. Estudio poblacional de Segovia. Año 2.001- 2.002.

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL	p
	Media (Desviación Estándar)	Media (Desviación Estándar)	Media (Desviación Estándar)	
GLUCEMIA EN AYUNAS (mg/dl)	93,98 (28,25)	87,90 (23,73)	90,70 (26,07)	0,001
COLESTEROLEMIA (mg/dl)	214,88 (39,31)	211,93 (38,84)	213,29 (39,06)	0,280
c-HDL (mg/dl)	55,38 (15,74)	65,06 (18,49)	60,62 (17,93)	< 0,001
c-LDL (mg/dl)	136,23 (35,52)	129,92 (33,42)	132,82 (34,52)	0,009
HbA1c (%)	5,32 (0,82)	5,29 (0,81)	5,30 (0,81)	0,646
CREATININEMIA (mg/dl)	1,09 (0,17)	0,92 (0,15)	0,99 (0,18)	< 0,001
URICEMIA (mg/dl)	6,14 (1,35)	4,51 (1,03)	5,26 (1,44)	< 0,001
	Mediana (p25-p50)	Mediana (p25-p50)	Mediana (p25-p50)	
TRIGLICERIDEMIA (mg/dl)*	94,50 (68,00-134,25)	76,00 (56,00-101,00)	83,00 (61,75-116,00)	< 0,001
MICROALBUMINURIA (mg/dl)*	5,55 (3,50-9,60)	4,20 (2,50-7,70)	4,80 (2,90-8,50)	0,547
PROINSULINEMIA EN AYUNAS (pmol/l)*	9,69 (6,43-15,77)	7,84 (5,70-11,48)	8,64 (5,98-13,29)	< 0,001
INSULINEMIA EN AYUNAS (uU/ml)*	12,19 (8,21-16,95)	11,63 (7,94-15,92)	11,86 (8,08-16,31)	0,974
LEPTINEMIA EN AYUNAS (ng/ml)*	5,11 (3,65-7,78)	15,06 (9,19-22,25)	8,85 (4,94-16,25)	< 0,001
PROTEÍNA C REACTIVA en suero (mg/l)*	1,75 (0,83-2,82)	1,60 (0,70-2,93)	1,65 (0,76-2,88)	0,896
ADIPONECTINEMIA (ng/ml)*	17,63 (11,52-28,15)	28,87 (20,04-39,70)	24,22 (15,18-33,72)	< 0,001
INHIB.del ACT. TISULAR del PLASMINÓGENO - pai_1 (mg/dl)*	24,42 (15,33-33,15)	23,26 (15,55-34,86)	23,80 (14,87-33,95)	0,958

* Cuando D. Estándar se encontró igual ó mayor a la mitad de la media, se calcularon percentiles: p25, p50 y p75

4.1.8.1 TOLERANCIA A LA GLUCOSA

La prevalencia de hiperglucemia basal, según los criterios del ATP III, teniendo en cuenta la medicación con el antidiabético oral, fue del 12,3% en hombres y del 11,4% en mujeres, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas por género.

La prevalencia de la distribución de la población según la tolerancia a la glucosa fue de 75,6% de normoglucémicos, 2,4% de sujetos con glucemia alterada en ayunas, 13% de sujetos con intolerancia a la glucosa y 8,9% de diabéticos. La prevalencia de diabetes mellitus alcanzada con la realización de este estudio es más elevada (8,9%) que la encontrada al preguntar al inicio de la entrevista en los antecedentes personales (6,2%), porque se incluyen los nuevos diagnósticos de diabetes mellitus encontrados en este estudio.

Al analizar la distribución de la tolerancia a la glucosa por sexo y edad, se observa que con el incremento de la edad, aumenta la prevalencia de glucosa alterada en ayunas, de intolerancia a la glucosa y de diabetes mellitus, encontrándose diferencias estadísticamente significativas, y además, ocurre tanto en hombres como en mujeres.

En cuanto a la distribución de la HbA1c según la tolerancia a la glucosa, la media global y en los sujetos con normoglucemia, glucosa alterada en ayunas e intolerancia a la glucosa se mantiene alrededor del 5%, excepto en los diabéticos, que alcanza un 6,68%, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de tolerancia a la glucosa. Aún así, el porcentaje de HbA1c encontrado en los individuos diabéticos se puede considerar de un grado bueno de control de glucemia.

Para observar estos últimos datos descritos referentes a la tolerancia a la glucosa se puede consultar la tabla 16.

Tabla 16. TOLERANCIA A LA GLUCOSA. Estudio poblacional de Segovia. Año 2.001- 2.002.

		PREVALENCIA % (N)	OR	IC (95%)	p
HIPERGLUCEMIA BASAL,					
SEGÚN CRITERIOS ATP III					
(N=824)	HOMBRE	11,6 (379)	1,11	0,72-1,72	0,66
	MUJER	10,6 (445)	1		
HIPERGLUCEMIA BASAL,					
SEGÚN CRITERIOS ATP III,					
teniendo en cuenta antidiabético oral					
(N=828)	HOMBRE	12,3 (381)	1,09	0,72-1,67	0,75
	MUJER	11,4 (447)	1		

		HOMBRES N (%)	MUJERES N (%)	TOTAL N (%)	p
DISTRIBUCIÓN POBLACIÓN					
SEGÚN TOLERANCIA GLUCOSA*					
(N = 828)	NG	284 (74,7)	342 (76,3)	626 (75,6)	0,807
	GAA	9 (2,4)	11 (2,5)	20 (2,4)	
	IG	49 (12,9)	59 (13,2)	108 (13,0)	
	DM	38 (10,0)	36 (8,0)	74 (8,9)	

DISTRIBUCIÓN DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA POR SEXO Y EDAD

(N=828)

		GRUPO DE EDAD (AÑOS)	NG	GAA	IG	DM	TOTAL	P
HOMBRES (N=380)		35-44	91 (32,0%)	2 (22,2%)	8 (16,3%)	1 (2,6%)	102 (26,8%)	<0,001
		45-54	86 (30,3%)	2 (22,2%)	12 (24,5%)	4 (10,5%)	104 (27,4%)	
		55-64	44 (15,5%)	1 (11,1%)	10 (20,4%)	9 (23,7%)	64 (16,8%)	
		> 65	63 (22,2%)	4 (44,4%)	19 (38,8%)	24 (63,2%)	110 (28,9%)	
		GRUPO DE EDAD (AÑOS)	NG	GAA	IG	DM	TOTAL	P
MUJERES (N=448)		35-44	94 (27,5%)	0 (0,0%)	7 (11,9%)	3 (8,3%)	104 (23,2%)	<0,001
		45-54	104 (30,4%)	3 (27,3%)	8 (13,6%)	2 (5,6%)	117 (26,1%)	
		55-64	71 (20,8%)	3 (27,3%)	14 (23,7%)	8 (22,2%)	96 (21,4%)	
		> 65	73 (21,3%)	5 (45,5%)	30 (50,8%)	23 (63,9%)	131 (29,2%)	

DISTRIBUCIÓN HbA1c (%) SEGÚN TOLERANCIA A LA GLUCOSA

	Media (D.estándar)	P
NG	5,11 (0,43)	<0,001
GAA	5,55 (0,68)	
IG	5,35 (0,42)	
DM	6,68 (1,80)	
TOTAL	5,30 (0,81)	

* NG=NORMOGLUCEMIA

GAA=GLUCOSA ALTERADA EN AYUNAS

IG= INTOLERANCIA A LA GLUCOSA

DM=DIABETES MELLITUS

4.2 Cálculo de Resistencia a la Insulina con tres métodos indirectos

En la tabla 17, se muestran los valores calculados de mediana o percentil 50 (p50) y el rango intercuartílico, el percentil 25 (p25) y el percentil 75 (p75) para la insulinemia en ayunas, para el índice HOMA, el índice QUICKI y el índice de Mc Auley. Se considera diagnóstico de hiperinsulinemia los valores de insulinemia en ayunas superiores al percentil 75, y diagnóstico de Resistencia a la Insulina los índices con valores superiores al percentil 75.

Por tanto, en este estudio el valor umbral a partir del cual se considera que hay hiperinsulinemia es cuando se obtenga un valor de insulinemia en ayunas igual o superior a 16,31 uU/ml.

Por otro lado, consideraremos que hay resistencia a la insulina cuando se obtenga un valor del índice HOMA igual o superior a 3,72; o bien un valor del índice QUICKI igual o superior a 0,36; y por último, un valor del índice de Mc Auley igual o superior a 8,5.

Tabla 17. VALORES DE RESISTENCIA A LA INSULINA PARA DIFERENTES PERCENTILES (N total = 900)

	N	P25	P50	P75
Insulinemia en ayunas (uU/ml)	875	8,08	11,86	16,31
HOMA	822	1,58	2,50	3,72
QUICKI	822	0,31	0,33	0,36
Mc Auley	820	5,99	7,13	8,50

La prevalencia de resistencia a la insulina calculada con el índice HOMA, fue de 28,6% en hombres y de 21,8% en mujeres, encontrándose diferencias estadísticamente significativas por género. Por otra parte, la prevalencia de resistencia a la insulina global fue de 24,9%, encontrándose diferencias estadísticamente significativas por grupo de edad, viéndose que aumenta la prevalencia de resistencia a la insulina al incrementarse la edad, alcanzando un 34,9% en el grupo de mayores de 65 años de edad (Véase la tabla 18).

Tabla 18. PREVALENCIA DE RESISTENCIA A INSULINA CON EL ÍNDICE HOMA

SEXO	PREVALENCIA % (N)	OR*	IC (95%)*	p
HOMBRE	28,6 (378)	1,43	1,04-1,97	0,03
MUJER	21,8 (444)	1		

PREVALENCIA DE RESISTENCIA A INSULINA CON EL ÍNDICE HOMA POR GRUPO DE EDAD

GRUPO DE EDAD (años)	HOMBRES % (N)	MUJERES % (N)	TOTAL % (N)
35-44	25,7 (101)	12,5 (104)	19,0 (205)
45-54	24,0 (104)	12,1 (116)	17,7 (220)
55-64	25,4 (63)	29,2 (96)	27,7 (159)
> 65	37,3 (110)	32,8 (128)	34,9 (238)
TOTAL	28,6 (378)	21,8 (444)	24,9 (822)
p	0,120	0,001	0,001

*OR: Odds ratio

*IC (95%): Intervalo de confianza al 95%

La prevalencia de resistencia a la insulina calculada con el índice QUICKI, fue de 19,0% en hombres y de 23,9% en mujeres, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas por género en este caso. Por otra parte, la prevalencia de resistencia a la insulina global fue de 21,7%, encontrándose diferencias estadísticamente significativas por grupo de edad, viéndose que aumenta la prevalencia de resistencia a la insulina al disminuir la edad, alcanzando un 28,8% en el grupo de menores de 35 años de edad (Véase la tabla 19).

Tabla 19. PREVALENCIA DE RESISTENCIA A INSULINA CON EL ÍNDICE QUICKI

SEXO	PREVALENCIA % (N)	OR*	IC (95%)*	p
HOMBRE	19,0 (378)	0,75	0,54-1,05	0,11
MUJER	23,9 (444)	1		

PREVALENCIA DE RESISTENCIA A INSULINA CON EL ÍNDICE QUICKI POR GRUPO DE EDAD

GRUPO DE EDAD (años)	HOMBRES % (N)	MUJERES % (N)	TOTAL % (N)
35-44	20,8 (101)	36,5 (104)	28,8 (205)
45-54	23,1 (104)	31,0 (116)	27,3 (220)
55-64	19,0 (63)	13,5 (96)	15,7 (159)
> 65	13,6 (110)	14,8 (128)	14,3 (238)
TOTAL	19,0 (378)	23,9 (444)	21,7 (822)
p	0,336	0,001	0,001

*OR: Odds ratio

*IC (95%): Intervalo de confianza al 95%

La prevalencia de resistencia a la insulina calculada con el índice de Mc Auley, fue de 20,7% en hombres y de 28,4% en mujeres, encontrándose diferencias estadísticamente significativas por género en este caso. Por otra parte, la prevalencia de resistencia a la insulina global fue de 24,9%, encontrándose diferencias estadísticamente significativas por grupo de edad, como ocurría con el índice QUICKI, viéndose que aumenta la prevalencia de resistencia a la insulina al disminuir la edad, alcanzando un 33,7% en el grupo de menores de 35 años de edad (Véase la tabla 20).

Tabla 20. PREVALENCIA DE RESISTENCIA A INSULINA CON EL ÍNDICE Mc AULEY

SEXO	PREVALENCIA % (N)	OR*	IC (95%)*	p
HOMBRE	20,7 (377)	0,66	0,48-0,91	0,01
MUJER	28,4 (443)	1		

PREVALENCIA DE RESISTENCIA A INSULINA CON EL ÍNDICE Mc AULEY POR GRUPO DE EDAD

GRUPO DE EDAD (años)	HOMBRES % (N)	MUJERES % (N)	TOTAL % (N)
35-44	22,8 (101)	44,2 (104)	33,7 (205)
45-54	24,3 (103)	36,5 (115)	30,7 (218)
55-64	15,9 (63)	15,8 (95)	15,8 (158)
> 65	18,2 (110)	17,8 (129)	18,0 (239)
TOTAL	20,7 (377)	28,4 (443)	24,9 (820)
p	0,496	0,001	0,001

*OR: Odds ratio

*IC (95%): Intervalo de confianza al 95%

4.3 Cálculo de la asociación entre el índice HOMA y otras variables cuantitativas, entre ellas el índice de Quicki y el índice de Mc Auley

Se calcula la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar qué tipo de distribución siguen las variables cuantitativas siguientes: Cintura, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), glucemia en ayunas, colesterolemia, trigliceridemia, c HDL, insulinemia en ayunas, el índice HOMA, el de Quicki y el de Mc Auley.

Las variables cintura y colesterol en la prueba de Kolmogorov-Smirnov obtuvieron valores de $p = 0,324$ y $p = 0,481$, respectivamente, lo que indica que

siguen una distribución normal y en ellas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. El resto de variables, obtuvieron $p < 0,001$, lo que indica que no siguen una distribución normal y se empleó el coeficiente de correlación de Spearman (prueba no paramétrica). Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 21. Correlación entre RI medida con el índice HOMA y los otros métodos indirectos

	r	p
QUICKI	-1,000	< 0,001
Mc Auley	-0.822	< 0,001
Cintura (cm)	0,385	< 0,001
PAS (mm Hg)	0,302	< 0,001
PAD (mm Hg)	0,308	< 0,001
Glucemia ayunas (mg/dl)	0,515	< 0,001
Colesterolemia (mg/dl)	0,067	0,055
Trigliceridemia (mg/dl)	0,395	< 0,001
c-HDL (mg/dl)	-0.234	< 0,001
Insulinemia ayunas (Uu/ml)	0.936	< 0,001

Los valores de los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman mayores de 0,6 se consideran correlaciones aceptables.

Se encontró una correlación negativa buena ($r > 0,7$ en valor absoluto) entre el índice HOMA y los otros dos métodos indirectos (Quicki y Mc Auley), y con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En el caso de la insulinemia en ayunas, se encontró una correlación positiva buena y estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Se halló una correlación positiva moderada (r entre 0,3 y 0,7) entre el índice HOMA y cintura, glucemia en ayunas, PAS, PAD y trigliceridemia, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Tanto con el colesterol como con el cHDL no se encontró correlación con el índice HOMA ($r < 0,3$).

4.4 Cálculo de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de diagnóstico de resistencia a la insulina con HOMA frente a Quicki, Mc Auley, insulinemia y Síndrome metabólico con criterios del ATP III.

Se calcularon la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo para el diagnóstico de resistencia a la insulina con el índice HOMA frente al índice QUICKI, al índice de Mc Auley, la insulinemia en ayunas y el Síndrome Metabólico según los criterios del ATP III.

Los mejores resultados se obtuvieron con el Síndrome Metabólico y con la insulinemia en ayunas. Con el Síndrome Metabólico, se obtuvo una sensibilidad de 35,64%, una especificidad de 91,06% y un valor predictivo positivo de 57,14%. Con la insulinemia en ayunas, una sensibilidad de 82,93%, una especificidad de 94% y un valor predictivo positivo de 82,13%.

Tabla 22. VALIDEZ DE LOS MÉTODOS INDIRECTOS Y PRESENCIA DE SM FRENTE A HOMA

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VALOR PREDICTIVO POSITIVO
QUICKI	0,00%	71,15%	0,00%
MC AULEY	0,98%	67,15%	0,98%
SM ATP III	35,64%	91,06%	57,14%
INSULINEMIA	82,93%	94,00%	82,13%

4.5 Cálculo de concordancia de clasificación con el coeficiente Kappa entre el diagnóstico de resistencia a la insulina con HOMA > P75 y los otros índices (Quicki y Mc Auley) > p75 y la insulinemia en ayunas > p75.

Tabla 23. CONCORDANCIA DE CLASIFICACIÓN CON COEFICIENTE KAPPA

	KAPPA	p
HOMA-QUICKI	-0.302	<0,001
HOMA-Mc AULEY	-0.319	<0,001
HOMA-HIPERINSULINEMIA EN AYUNAS	0,767	<0,001

Se encontró concordancia entre HOMA e hiperinsulinemia en ayunas, con un coeficiente Kappa = 0,767, diferencia estadísticamente significativa $p < 0,001$. Sin embargo, no se encontró concordancia entre los tres métodos indirectos, incluso se obtuvieron coeficientes negativos.

4.6 Cálculo del riesgo cardiovascular con las tablas de: Framingham (Anderson 1991); SCORE para poblaciones de bajo riesgo cardiovascular (2003) y Framingham calibrada para la población española (Marrugat, 2003)

En la figura 5 y en la tabla 24, se describe la prevalencia de riesgo cardiovascular alcanzada, clasificando a los sujetos de riesgo cardiovascular alto, moderado y bajo, utilizando las tres tablas elegidas para su cálculo. Presentan un riesgo alto (>20% de riesgo de ocurrencia de un evento cardiovascular en los próximos 10 años): Un 0,4% de los individuos según la tabla de Framingham (Anderson, 1991); Un 17% de los sujetos según la tabla de SCORE para poblaciones de riesgo cardiovascular bajo y un 9,2% de los individuos según la tabla de Framingham calibrada para la población española (Marrugat).

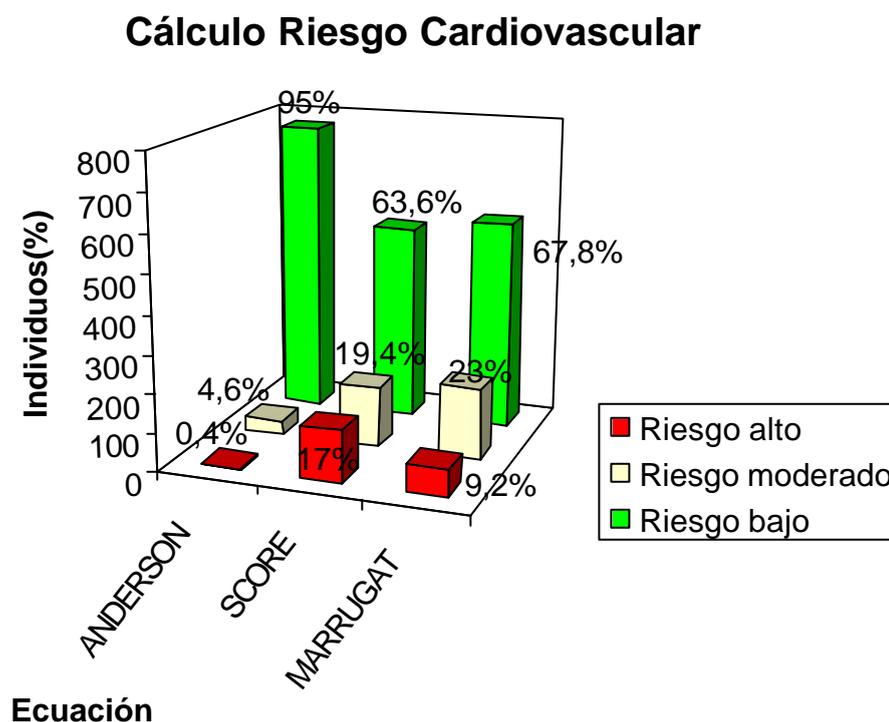


Fig. 5. Cálculo del riesgo cardiovascular con tres ecuaciones: Tabla de Framingham (Anderson 1991); SCORE para poblaciones de bajo riesgo cardiovascular y Framingham calibrada para la población española.

Tabla 24. Cálculo del riesgo cardiovascular

RIESGO	ANDERSON	SCORE	MARRUGAT
	N (%)	N (%)	N (%)
Alto	3 (0,4)	137 (17,0)	74 (9,2)
Moderado	37 (4,6)	157 (19,4)	186 (23)
Bajo	768 (95)	514 (63,6)	548 (67,8)
TOTAL	808 (100)	808 (100)	808 (100)

En la tabla 25, se observa que se encuentran diferencias estadísticamente significativas por género, en las tres tablas utilizadas para el cálculo del riesgo cardiovascular. Se encuentran mayores porcentajes de mujeres en los grupos de bajo riesgo cardiovascular frente a mayores porcentajes de hombres en los grupos de alto riesgo cardiovascular.

Tabla 25. Gradación de riesgo cardiovascular por género

	HOMBRES			MUJERES			p
	BAJO N (%)	MODERADO N (%)	ALTO N (%)	BAJO N (%)	MODERADO N (%)	ALTO N (%)	
ANDERSON	341 (91,4)	29 (7,8)	3 (0,8)	427 (98,2)	8 (1,8)	0 (0)	< 0,001
SCORE	206 (55,2)	69 (18,5)	98 (26,3)	308 (70,8)	88 (20,2)	39 (9)	< 0,001
MARRUGAT	198 (53,1)	113 (30,3)	62 (16,6)	350 (80,5)	73 (16,8)	12 (2,8)	< 0,001

En la tabla 26, se describe la prevalencia de cada grupo de riesgo cardiovascular por sexo y grupo de edad, calculado para cada una de las tres tablas utilizadas. Con la tabla de Framingham (Anderson, 1991), se alcanza una prevalencia de riesgo cardiovascular moderado de 12,5% en los hombres mayores de 64 años, que es más alta que la encontrada en los otros grupos de edad. Por otra parte, en las mujeres, la tabla de Framingham (Anderson, 1991) alcanza las prevalencias más elevadas de bajo riesgo cardiovascular en todos los grupos de edad (de 96,3% a 99,0%), comparando con las encontradas con las otras dos tablas.

Con la tabla SCORE para poblaciones de bajo riesgo cardiovascular, se alcanzan las prevalencias de alto riesgo cardiovascular más altas, comparando con las calculadas con las otras dos tablas, en todos los grupos de edad y tanto en hombres como en mujeres.

Con la tabla de Framingham calibrada para la población española (Marrugat), se alcanza una prevalencia de riesgo cardiovascular moderado de 34,6% en los hombres mayores de 64 años, que es más alta que la encontrada en los otros grupos de edad.

Tabla 26. Gradación de riesgo cardiovascular por sexo y grupo de edad

ANDERSON						
Grupo edad (años)	HOMBRES			MUJERES		
	BAJO N (%)	MODERADO N (%)	ALTO N (%)	BAJO N (%)	MODERADO N (%)	ALTO N (%)
35-44	87 (94,6)	4 (4,3)	1(1,1)	104 (99)	1(1)	0
45-54	94 (91,3)	9 (8,7)	0	102 (98,1)	2 (1,9)	0
55-64	70 (94,6)	3 (4,1)	1(1,4)	79 (96,3)	3 (3,7)	0
>64	90 (86,5)	13 (12,5)	1(1)	142 (98,6)	2 (1,4)	0
	p = 0,277			p = 0,547		

SCORE						
Grupo edad (años)	HOMBRES			MUJERES		
	BAJO N (%)	MODERADO N (%)	ALTO N (%)	BAJO N (%)	MODERADO N (%)	ALTO N (%)
35-44	55 (59,8)	17 (18,5)	20 (21,7)	72 (68,6)	27 (25,7)	6 (5,7)
45-54	55 (53,4)	20 (19,4)	28 (27,2)	80 (76,9)	15 (14,4)	9 (8,7)
55-64	46 (62,2)	14 (18,9)	14 (18,9)	52 (63,4)	17 (20,7)	13 (15,9)
>64	50 (48,1)	18 (17,3)	36 (34,6)	104 (72,2)	29 (20,1)	11 (7,6)
	p = 0,305			p = 0,106		

MARRUGAT						
Grupo edad (años)	HOMBRES			MUJERES		
	BAJO N (%)	MODERADO N (%)	ALTO N (%)	BAJO N (%)	MODERADO N (%)	ALTO N (%)
35-44	59 (64,1)	23 (25)	10 (10,9)	91 (86,7)	11 (10,5)	3 (2,9)
45-54	52 (50,5)	32 (31,1)	19 (18,4)	88 (84,6)	15 (14,4)	1 (1)
55-64	43 (58,1)	22 (29,7)	9 (12,2)	61 (74,4)	16 (19,5)	5 (6,1)
>64	44 (42,3)	36 (34,6)	24 (23,1)	110 (76,4)	31 (21,5)	3 (2,1)
	p = 0,064			p = 0,080		

4.7 Cálculo de concordancia de clasificación con el coeficiente Kappa entre el riesgo cardiovascular por las distintas tablas: Framingham (Anderson, 1991), SCORE para población de bajo riesgo (2003) y tabla de Framingham calibrada para la población española (Marrugat, 2003)

Tabla 27. GRADO DE CONCORDANCIA ENTRE LAS DISTINTAS CLASIFICACIONES DE RIESGO

	KAPPA	p
ANDERSON frente a SCORE	0,073	< 0,001
ANDERSON frente a MARRUGAT	0,095	< 0,001

La concordancia es muy baja entre las tres tablas de cálculo de riesgo cardiovascular.

4.8 Estudio de asociación de la resistencia a la insulina diagnosticada por HOMA con otros factores de riesgo cardiovascular

4.8.1 Análisis univariado

Se calcula la prevalencia de varios factores de riesgo cardiovascular en los sujetos que presenten resistencia a la insulina diagnosticada a través del índice de HOMA, obteniéndose los siguientes resultados:

Un 38,2% de los sujetos con RI cumplen también criterios de obesidad abdominal, según el ATP III; Un 37,6% de los sujetos con RI cumplen criterios de hipertensión arterial teniendo en cuenta la medicación antihipertensiva, según el ATP III; Un 46,5% de los sujetos con RI presentan hipertrigliceridemia igual o mayor a 150 mg/dl; Un 36,4% de los individuos con RI tienen una disminución del colesterol HDL, según los criterios del ATP III. Los sujetos con RI presentan una prevalencia de consumo de alguna bebida alcohólica del 23%, de tabaquismo del 18,8% , realizan ejercicio físico un 24,7%, tienen

hiperuricemia (> 7 mg/dl) un 42%, hipercreatinemia (> 1,2 mg/dl) un 31,6% y cumplen criterios de la OMS de microalbuminuria un 25,5%.

Las razones de ventajas u odds ratio de este análisis univariado se muestran en la tabla 28.

Tabla 28. Asociación de Resistencia a Insulina con otros factores de riesgo cardiovascular

		PREVALENCIA % (N)	OR	IC (95%)	p
<u>Obesidad abdominal</u>					
<u>criterios ATP III</u>					
	Sí	38,2 (346)	3,42	2,46-4,77	< 0,001
	No	15,3 (471)	1		
<u>Hipertensión arterial</u>					
<u>criterios ATP III</u>					
	Sí	37,3 (351)	3,19	2,29-4,44	< 0,001
	No	15,8 (457)	1		
<u>Hipertensión arterial</u>					
<u>criterios ATP III</u>					
<u>en cuenta medicación</u>					
	Sí	37,6 (372)	3,53	2,52-4,95	< 0,001
	No	14,6 (438)	1		
<u>Hipertrigliceridemia</u>					
<u>criterios ATP III (> 150 mg/dl)</u>					
	Sí	46,5 (114)	3,19	2,12-4,80	< 0,001
	No	21,4 (705)	1		
<u>Disminución colesterol HDL</u>					
<u>criterios ATP III</u>					
	Sí	36,4 (121)	1,93	1,28-2,90	0,002
	No	22,9 (699)	1		
<u>Consumo alcohol</u>					
	Sí	23 (487)	0,78	0,57-1,07	0,14
	No	27,8 (335)			
<u>Tabaquismo</u>					
	Sí	18,8 (181)			0,086
	No	26,1 (436)			
	Ex fumador	27,8 (205)			
<u>Ejercicio físico</u>					
	Sí	24,7 (551)	0,96	0,69-1,34	0,86
	No	25,5 (271)			
<u>Hiperuricemia (> 7 mg/dl)</u>					
	Sí	42 (112)	2,52	1,66-3,81	< 0,001
	No	22,3 (699)			
<u>Hipercreatinemia (> 1.2 mg/dl)</u>					
	Sí	31,6 (152)	1,51	1,03-2,22	0,04
	No	23,4 (670)			
<u>Microalbuminuria</u>					
<u>criterios OMS</u>					
	Sí	25,5 (592)	1,14	0,79-1,65	0,52
	No	23,1 (212)			

4.8.2 Análisis estratificado por sexo

Se calculan las tablas de contingencia de cada uno de los factores de riesgo por sexo frente a la prevalencia de la resistencia a la insulina calculada a través del índice HOMA (Umbral: Cuando el valor de HOMA es mayor del p75), comprobando si se mantiene la homogeneidad de odds ratio (OR) entre el análisis univariado y el análisis estratificado por sexo. En el caso de que las OR de un determinado factor de riesgo sean distintas al estratificar por sexo, indica la posibilidad de existencia de interacción y debe introducirse en el modelo de regresión logística. Dicha diferencia será estadísticamente significativa si la p de interacción de Breslow-Day es menor de 0,05 (heterogeneidad de OR). Si algún factor de riesgo ha mostrado interacción biológica, también se introducirá en el modelo de regresión logística, independientemente de que la p de interacción sea > de 0,05.

Tabla 29. Análisis estratificado de factores de riesgo cardiovascular por sexo, tomando como variable dependiente la prevalencia de Resistencia a la Insulina con el índice de HOMA (> P75)

FACTOR DE RIESGO (Variable independiente)	HOMBRES OR (IC 95%)*	MUJERES OR (IC 95%)*	p DE INTERACCIÓN (Breslow-Day)
Mayor de 65 años de edad	1,78 (1,11-2,87)	2,32 (1,45-3,71)	0,44
Obesidad abdominal según criterios ATP III	4,08 (2,48-6,69)	6,25 (3,41-11,43)	0,28
Hipertensión Arterial, \geq 130/85 según criterios ATP III, teniendo en cuenta medicación	2,51 (1,58-3,98)	5,08 (3,06-8,42)	0,04
Hipertrigliceridemia \geq 150 mg/dl según criterios ATP III,	2,23 (1,33-3,73)	5,45 (2,65-11,20)	0,05
Disminución de cHDL, < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, según criterios ATP III	2,10 (1,07-4,13)	2,08 (1,22-3,53)	0,98
Consumo de bebida alcohólica	0,68 (0,39-1,19)	0,54 (0,33-0,88)	0,54
Tabaquismo	0,56 (0,33-0,94)	0,60 (0,29-1,22)	0,89
Ejercicio físico	1,37 (0,86-2,19)	0,70 (0,43-1,13)	0,05
Hiperuricemia \geq 7 mg/dl	1,94 (1,19-3,16)	6,18 (1,97-19,36)	0,06
Hipercreatinemia \geq 1,2 mg/dl	1,21 (0,76-1,92)	2,01 (0,73-5,59)	0,37
Microalbuminuria según criterios OMS	1,23 (0,70-2,14)	0,99 (0,61-1,65)	0,60

*OR (IC 95%): Odds ratio (Intervalo Confianza al 95%)

4.8.3 Análisis con el Modelo de Regresión Logística

Después de realizar el análisis univariado y estratificado por sexo, mantenemos la variable dependiente dicotómica prevalencia de resistencia a la insulina calculada a través del índice HOMA (Umbral de diagnóstico: Cuando el valor de HOMA es mayor del p75), e introducimos las variables independientes siguientes:

1. Grupo de edad (años)	<= 44: Variable de referencia > 44-54 > 54-64 > 64
2. Tabaquismo	Sí: Variable de referencia No Ex fumador
3. Hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dl	Sí No: Variable de referencia
4. Disminución de cHDL, < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres,	Sí No: Variable de referencia
5. Consumo de bebida alcohólica	Sí No: Variable de referencia
6. Obesidad abdominal según criterios ATP III	Sí No: Variable de referencia
7. Ejercicio físico	Sí No: Variable de referencia
8. Hipertensión Arterial, $\geq 130/85$ teniendo en cuenta medicación	Sí No: Variable de referencia
9. Sexo (Género)	Hombre Mujer: Variable de referencia

Tras la introducción en el modelo de regresión logística, obtenemos las odds ratio (como media ponderada) de los factores de riesgo que, finalmente,

están asociados al diagnóstico de resistencia a la insulina, descritos en la tabla 30 y obteniéndose los siguientes resultados:

La resistencia a la insulina es: 2,19 veces más frecuente en los hombres que en las mujeres ($p < 0,001$); 2,48 veces más frecuente en los sujetos en los que he definido la hipertrigliceridemia como > 150 mg/dl que en los que la tienen inferior a esa cifra ($p < 0,001$); 1,58 veces más frecuente en los que presentan el colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres frente a los que lo tienen superior a esas cifras ($p = 0,07$); 1,69 veces más frecuente en los fumadores que en los no fumadores y 1,98 veces más frecuente en los fumadores que en los ex fumadores ($p = 0,04$); 3,41 veces más frecuente en los que presentan obesidad abdominal, según los criterios del ATP III, que aquéllos que no cumplen los criterios ($p < 0,001$) y 2,61 veces más frecuente en los hipertensos diagnosticados según los criterios del ATP III (teniendo en cuenta la medicación) que aquéllos que no los cumplen ($p < 0,001$).

Tabla 30. Resultados del Modelo de Regresión Logística con los factores de riesgo cardiovascular que se asocian al diagnóstico de resistencia a la insulina

FACTOR DE RIESGO	OR*	IC 95%**	p
Sexo (Género)			$< 0,001$
	2,19	1,41-3,42	
Hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dl según criterios ATP III,			$< 0,001$
	2,48	1,54-3,99	
Disminución de cHDL, < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, según criterios ATP III			0,07
	1,58	0,97-2,55	
Fumador frente a los que no han fumado nunca			0,04
	1,69	0,99-2,88	
Fumador frente a los ex fumadores			0,04
	1,98	1,14-3,44	
Obesidad abdominal según criterios ATP III			$< 0,001$
	3,41	2,29-5,09	
Hipertensión Arterial, $\geq 130/85$ según criterios ATP III, teniendo en cuenta medicación			$< 0,001$
	2,61	1,81-3,78	

* OR: Odds ratio

** IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%

4.8.4 Análisis estratificado de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular definidos con el modelo de regresión logística con todos los factores de riesgo (variables de interacción) introducidos en dicho modelo

Los factores de riesgo considerados variables de interacción (por encontrarse OR heterogéneos estadísticamente significativos, o en caso de homegeneidad de OR al estratificar por sexo, porque interaccionen biológicamente) son los siguientes: Sexo (Véase tabla 29 en apartado 4.8.2), grupo de edad (Tabla 31), obesidad abdominal (Tabla 32), hipertensión arterial (Tabla 33), hipertrigliceridemia (Tabla 34), disminución del colesterol HDL (Tabla 35), consumo de bebida alcohólica (Tabla 36), tabaquismo (Tabla 37) e hiperuricemia (Véase Tabla 38).

Tabla 31. Análisis estratificado de factores de riesgo cardiovascular por grupo de edad, tomando como variable dependiente la prevalencia de Resistencia a la Insulina con el índice de HOMA (> P75)

FACTOR DE RIESGO (Variable independiente)	> ó = 44 años OR (IC 95%)*	> 44-54 años OR (IC 95%)*	> 54-64 años OR (IC 95%)*	> 64 años OR (IC 95%)*	p**
Obesidad abdominal según criterios ATP III	3,19 (1,52-6,70)	4,68 (2,27-9,67)	3,39 (1,56-7,35)	1,99 (1,11-3,57)	0,32
Hipertensión Arterial, \geq 130/85 según criterios ATP III, teniendo en cuenta medicación	2,55 (1,14-5,70)	2,27 (1,13-4,60)	4,25 (1,87-9,65)	4,21 (2,01-8,82)	0,53
Hipertrigliceridemia \geq 150 mg/dl según criterios ATP III,	4,38 (1,90-10,09)	6,25 (2,75-14,20)	2,04 (0,86-4,84)	2,66 (1,15-6,15)	0,24
Disminución de cHDL, < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, según criterios ATP III	2,04 (0,88-4,72)	3,50 (1,54-7,95)	1,37 (0,51-3,65)	1,68 (0,80-3,53)	0,46
Consumo de bebida alcohólica	0,89 (0,42-1,86)	0,76 (0,37-1,57)	1,13 (0,56-2,27)	0,91 (0,53-1,55)	0,90
Ejercicio físico	0,81 (0,40-1,63)	0,67 (0,33-1,36)	1,02 (0,48-2,14)	0,92 (0,49-1,72)	0,87
Hiperuricemia \geq 7 mg/dl	4,79 (2,00-11,48)	2,43 (1,04-5,66)	1,53 (0,53-4,44)	2,24 (1,10-4,56)	0,38
Hipercreatinemia \geq 1,2 mg/dl	1,08 (0,45-2,57)	1,21 (0,53-2,77)	1,17 (0,45-3,07)	2,75 (1,41-5,35)	0,24
Microalbuminuria según criterios OMS	1,01 (0,44-2,32)	1,35 (0,60-3,05)	1,15 (0,52-2,55)	1,12 (0,60-2,07)	0,97

*OR (IC 95%): Odds ratio (Intervalo Confianza al 95%)

**p = p de interacción de Breslow-Day

Tabla 32. Análisis estratificado de factores de riesgo cardiovascular por Obesidad abdominal, tomando como variable dependiente la prevalencia de Resistencia a la Insulina con el índice de HOMA (> P75)

FACTOR DE RIESGO (Variable independiente)	Obesidad abd. OR (IC 95%)*	No obesidad abd. OR (IC 95%)*	P**
Hipertensión Arterial, \geq 130/85 según criterios ATP III, teniendo en cuenta medicación			0,48
	3,18 (1,95-5,19)	2,46 (1,48-4,10)	
Hipertrigliceridemia \geq150 mg/dl según criterios ATP III,			0,47
	2,64 (1,49-4,67)	3,61 (1,93-6,74)	
Disminución de cHDL, < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, según criterios ATP III			0,10
	1,67 (0,98-2,84)	1,66 (0,81-3,42)	
Consumo de bebida alcohólica			0,98
	1,02 (0,66-1,57)	1,03 (0,60-1,77)	
Ejercicio físico			0,15
	0,73 (0,46-1,16)	1,23 (0,72-2,11)	
Hiperuricemia \geq 7 mg/dl			0,94
	2,92 (1,49-5,70)	3,02 (1,67-5,47)	
Hipercreatinemia \geq 1,2 mg/dl			0,04
	3,67 (1,85-7,31)	1,43 (0,82-2,51)	
Microalbuminuria según criterios OMS			0,06

* OR (IC 95%): Odds ratio (Intervalo Confianza al 95%)

** p = p de interacción de Breslow-Day

Tabla 33. Análisis estratificado de factores de riesgo cardiovascular por HTA*, tomando como variable dependiente la prevalencia de Resistencia a la Insulina con el índice de HOMA (> P75)

FACTOR DE RIESGO (Variable independiente)	HTA* OR (IC 95%)**	Normopresión OR (IC 95%)**	p***
Obesidad abdominal según criterios ATP III	3,14 (1,96-5,02)	2,40 (1,44-3,10)	0,44
Hipertrigliceridemia \geq150 mg/dl según criterios ATP III,	2,02 (1,14-3,56)	5,11 (2,77-9,42)	0,03
Disminución de cHDL, < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, según criterios ATP III	1,00 (0,56-1,81)	3,62 (1,98-6,64)	0,002
Consumo de bebida alcohólica	0,74 (0,48-1,14)	1,01 (0,60-1,69)	0,37
Ejercicio físico	0,83 (0,52-1,34)	0,89 (0,53-1,50)	0,86
Hiperuricemia \geq 7 mg/dl	1,64 (0,95-2,81)	3,74 (1,89-7,37)	0,06
Hipercreatinemia \geq 1,2 mg/dl	1,92 (1,12-3,27)	1,17 (0,62-2,22)	0,24
Microalbuminuria según criterios OMS	0,92 (0,55-1,55)	1,10 (0,62-1,95)	0,65

* HTA: Hipertensión Arterial, $>$ ó = 130/85, según criterios del ATP III

** OR (IC 95%): Odds ratio (Intervalo Confianza al 95%)

*** p = p de interacción de Breslow-Day

Tabla 34. Análisis estratificado de factores de riesgo cardiovascular por HiperTG*, tomando como variable dependiente la prevalencia de Resistencia a la Insulina con el índice de HOMA (> P75)

FACTOR DE RIESGO (Variable independiente)	HiperTG OR (IC 95%)**	NormoTG OR (IC 95%)**	p***
Obesidad abdominal según criterios ATP III	2,58 (1,21-5,50)	3,52 (2,41-5,15)	0,47
Hipertensión Arterial, ≥ 130/85 según criterios ATP III, teniendo en cuenta medicación	1,95 (0,92-4,12)	4,07 (2,75-6,02)	0,09
Disminución de cHDL, < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, según criterios ATP III	1,45 (0,67-3,14)	1,54 (0,91-2,59)	0,9
Consumo de bebida alcohólica	0,31 (0,13-0,73)	0,82 (0,57-1,18)	0,04
Ejercicio físico	1,40 (0,64-3,06)	0,90 (0,62-1,32)	0,32
Hiperuricemia ≥ 7 mg/dl	0,82 (0,37-1,78)	2,83 (1,70-4,71)	0,008
Hipercreatinemia ≥ 1,2 mg/dl	0,67 (0,29-1,52)	1,65 (1,05-2,58)	0,06
Microalbuminuria según criterios OMS	1,47 (0,59-3,62)	1,04 (0,69-1,56)	0,49

* HiperTG: Hipertrigliceridemia > ó = 150 mg/dl

** OR (IC 95%): Odds ratio (Intervalo Confianza al 95%)

*** p = p de interacción de Breslow-Day

Tabla 35. Análisis estratificado de factores de riesgo cardiovascular por Disminución de cHDL*, tomando como variable dependiente la prevalencia de Resistencia a la Insulina con el índice de HOMA (> P75)

FACTOR DE RIESGO (Variable independiente)	Dism. HDL OR (IC 95%)**	HDL normal OR (IC 95%)**	p***
Obesidad abdominal según criterios ATP III	3,25 (1,43-7,37)	3,24 (2,25-4,68)	0,99
Hipertensión Arterial, \geq 130/85 según criterios ATP III, teniendo en cuenta medicación	1,25 (0,59-2,64)	4,53 (3,07-6,69)	0,002
Hipertrigliceridemia \geq 150 mg/dl según criterios ATP III	2,79 (1,27-6,12)	2,95 (1,79-4,86)	0,90
Consumo de bebida alcohólica	0,61 (0,29-1,29)	0,88 (0,62-1,26)	0,38
Ejercicio físico	1,12 (0,52-2,40)	0,97 (0,66-1,41)	0,74
Hiperuricemia \geq 7 mg/dl	3,75 (1,35-10,42)	2,23 (1,40-3,56)	0,36
Hipercreatinemia \geq 1,2 mg/dl	2,54 (0,92-7,01)	1,41 (0,92-2,16)	0,29
Microalbuminuria según criterios OMS	1,08 (0,42-2,79)	1,11 (0,74-1,65)	0,96

* Disminución de cHDL: < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres

** OR (IC 95%): Odds ratio (Intervalo Confianza al 95%)

*** p = p de interacción de Breslow-Day

Tabla 36. Análisis estratificado de factores de riesgo cardiovascular por consumo de alcohol, tomando como variable dependiente la prevalencia de Resistencia a la Insulina con el índice de HOMA (> P75)

FACTOR DE RIESGO (Variable independiente)	Alcohol OR (IC 95%)*	No alcohol OR (IC 95%)*	p**
Obesidad abdominal según criterios ATP III	3,42 (2,21-5,31)	3,45 (2,01-5,93)	0,98
Hipertensión Arterial, \geq 130/85 según criterios ATP III, teniendo en cuenta medicación	2,71 (1,76-4,19)	5,11 (2,92-8,93)	0,08
Hipertrigliceridemia \geq 150 mg/dl según criterios ATP III	2,48 (1,49-4,13)	6,57 (3,04-14,22)	0,04
Disminución de cHDL, < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, según criterios ATP III	1,56 (0,85-2,83)	2,25 (1,27-4,01)	0,38
Ejercicio físico	0,89 (0,57-1,38)	1,05 (0,63-1,76)	0,63
Hiperuricemia \geq 7 mg/dl	2,42 (1,46-3,99)	3,69 (1,65-8,22)	0,38
Hipercreatinemia \geq 1,2 mg/dl	1,51 (0,93-2,44)	1,71 (0,89-3,30)	0,76
Microalbuminuria según criterios OMS	1,25 (0,75-2,08)	1,05 (0,61-1,81)	0,65

* OR (IC 95%): Odds ratio (Intervalo Confianza al 95%)

** p = p de interacción de Breslow-Day

Tabla 37. Análisis estratificado de factores de riesgo cardiovascular por consumo de tabaco*, tomando como variable dependiente la prevalencia de Resistencia a la Insulina con el índice de HOMA (> P75)

FACTOR DE RIESGO (Variable independiente)	Fuma OR (IC 95%)**	No fuma OR (IC 95%)**	Ex fumador OR (IC 95%)**	p***
Obesidad abdominal según criterios ATP III	4,51 (2,06-9,87)	2,62 (1,66-4,14)	5,36 (2,78-10,35)	0,17
Hipertensión Arterial, \geq 130/85 según criterios ATP III, teniendo en cuenta medicación	3,96 (1,79-8,61)	5,03 (3,00-8,42)	1,89 (1,02-3,52)	0,05
Hipertrigliceridemia \geq 150 mg/dl según criterios ATP III	2,04 (0,91-4,58)	7,35 (3,78-14,30)	2,12 (0,91-4,95)	0,02
Disminución de cHDL, < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, según criterios ATP III	2,52 (1,13-5,62)	1,70 (0,96-3,01)	3,28 (1,20-8,99)	0,48
Consumo de bebida alcohólica	0,67 (0,29-1,54)	0,82 (0,53-1,26)	0,84 (0,41-1,69)	0,91
Ejercicio físico	1,70 (0,76-3,82)	0,83 (0,52-1,30)	0,80 (0,42-1,51)	0,26
Hiperuricemia \geq 7 mg/dl	2,23 (0,94-5,27)	4,25 (2,20-8,22)	1,68 (0,80-3,55)	0,17
Hipercreatinemia \geq 1,2 mg/dl	0,87 (0,33-2,30)	1,85 (1,03-3,34)	1,58 (0,82-3,01)	0,42
Microalbuminuria según criterios OMS	1,32 (0,53-3,29)	1,23 (0,75-2,02)	0,91 (0,45-1,84)	0,75

* Consumo de tabaco: Fuma, no fuma y ex fumador

** OR (IC 95%): Odds ratio (Intervalo Confianza al 95%)

*** p = p de interacción de Breslow-Day

Tabla 38. Análisis estratificado de factores de riesgo cardiovascular por HiperU*, tomando como variable dependiente la prevalencia de Resistencia a la Insulina con el índice de HOMA (> P75)

FACTOR DE RIESGO (Variable independiente)	HiperU* OR (IC 95%)**	Normouricemia OR (IC 95%)**	p***
Obesidad abdominal según criterios ATP III	3,50 (1,55-7,87)	3,62 (2,48-5,29)	0,94
Hipertensión Arterial, \geq 130/85 según criterios ATP III, teniendo en cuenta medicación	2,05 (0,90-4,68)	3,59 (2,46-5,23)	0,23
Hipertrigliceridemia \geq 150 mg/dl según criterios ATP III	1,15 (0,52-2,52)	3,97 (2,42-6,53)	0,008
Disminución de cHDL, < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, según criterios ATP III	2,92 (1,05-8,14)	1,74 (1,10-2,76)	0,36
Consumo de bebida alcohólica	0,48 (0,20-1,16)	0,74 (0,52-1,05)	0,38
Ejercicio físico	0,52 (0,23-1,17)	1,07 (0,73-1,56)	0,11
Hipercreatinemia \geq 1,2 mg/dl	0,82 (0,39-1,74)	1,36 (0,82-2,26)	0,27
Microalbuminuria según criterios OMS	1,02 (0,43-2,41)	1,14 (0,75-1,73)	0,82

* HiperU: Hiperuricemia > ó = 7 mg/dl

** OR (IC 95%): Odds ratio (Intervalo Confianza al 95%)

*** p = p de interacción de Breslow-Day

5.DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de mortalidad, siendo la cardiopatía isquémica el motivo de ingreso hospitalario más frecuente. La tendencia desde 1975 ha sido un descenso en la mortalidad cardiovascular, sobre todo por una disminución de la mortalidad en las enfermedades cerebrovasculares, mientras que la cardiopatía isquémica se ha mantenido estable.

Al analizar la distribución de la mortalidad cardiovascular en las distintas comunidades autónomas, se constatan diferencias importantes en sus tasas de mortalidad estandarizadas por edad²⁵¹. De esta manera, se observa que unas comunidades destacan por presentar una tasas elevadas de mortalidad cardiovascular: Andalucía, Murcia, Canarias, Comunidad Valenciana y Baleares. Las comunidades autónomas que presentan una menor mortalidad cardiovascular son: Madrid, Castilla y León, Navarra y La Rioja. Todas estas diferencias de tasas correspondientes a las comunidades con mayor y menor mortalidad reflejarían, asumiendo una dependencia fundamental de factores exógenos modificables, el potencial de prevención alcanzable.

Con la enfermedad cardiovascular se asocian múltiples factores de riesgo, unos son modificables como son el tabaquismo, el sedentarismo, el control y tratamiento de la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia; En cambio otros son no modificables como la edad o el sexo. Un dato preocupante es que está aumentando la prevalencia de algunos de los factores de riesgo cardiovascular como son la obesidad, el sedentarismo y la diabetes mellitus, lo que implica un incremento en el riesgo cardiovascular, con la probable aparición de eventos coronarios o cerebrovasculares.

Desde la década de los años sesenta se conoce que la asociación de factores de riesgo cardiovascular tiene un efecto sinérgico ante la ocurrencia de un evento cardiovascular, pero lo que es más importante aún, es que es más frecuente que estos factores de riesgo cardiovascular aparezcan agrupados en lugar que de forma aislada²³⁴⁻²³⁶. Es decir, con frecuencia se asocia más de un

factor de riesgo en un mismo individuo. El SM empezó a tener una personalidad clínica a partir de 1988, año en el que Reaven propuso la resistencia a la insulina como un mecanismo unificador para la agrupación de los factores de riesgo cardiovascular³. Posteriormente, un segundo rasgo distintivo ha sido el reconocimiento del papel central de la obesidad abdominal²³⁷.

El SM se caracteriza por la presencia simultánea o secuencial de algunas de las siguientes alteraciones: Resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensadora, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo dos, obesidad visceral, hipertensión arterial, dislipemia asociada al aumento de trigliceridemia y/o disminución sérico del colesterol HDL, aumento de partículas de colesterol LDL “pequeñas y densas”, hiperuricemia, estado protrombótico-hipofibrinolítico, presencia de marcadores proinflamatorios: Proteína C reactiva (PCR), interleukina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y signos de disfunción endotelial⁷. La resistencia a la acción de la insulina, seguida habitualmente de una hiperinsulinemia compensadora es, con frecuencia, el vínculo fisiopatológico común entre la mayoría de los citados componentes del SM. Ambos términos, sin embargo, no son sinónimos si se considera la descripción original de Síndrome X por G. Reaven³, según se ha discutido recientemente por el grupo de trabajo para el estudio de la Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes¹.

El SM confiere un elevado riesgo de dislipemia, diabetes mellitus tipo dos y de morbimortalidad cardiovascular¹⁶, cuyo origen es multifactorial y con unos criterios de definición que no están consensuados internacionalmente, pero que alcanza proporciones epidémicas con una prevalencia con grandes variaciones étnico-geográficas, y datos escasos sobre su incidencia en la mayoría de los países²³⁸. Los criterios del Third National Health and Nutrition Examination (ATP III)⁶ tienen una aceptación amplia por la fácil obtención de las variables antropométricas y de laboratorio requeridas para establecer la existencia de SM tanto en individuos como en grupos, por esta razón estos criterios se han utilizado en este trabajo de investigación, realizado sobre población sana en centros de Atención Primaria, aunque todavía es necesario

establecer los límites definitorios de algunos parámetros, en particular de la circunferencia de la cintura (que es una medida indirecta de la obesidad abdominal) en grupos étnicos específicos, como los publicados recientemente para asiáticos e hindúes²³⁹.

El estudio de Segovia, fuente de los datos clínico-epidemiológicos de este trabajo de investigación es, probablemente, el primero realizado en España en el ámbito de Atención Primaria en áreas rural y urbana. La prevalencia global encontrada, ajustada por sexo y edad (17%) es menor que la referida en otros estudios realizados con los mismos criterios de definición de SM (ATP III) lo que sugiere probables diferencias geográficas en España.

La prevalencia de SM global ajustada por edad fue de 23,7%, según criterios del ATP III en los resultados del Third National Health and Nutrition Examination Survey⁷ en 8.814 individuos adultos de ambos sexos blancos, afro-americanos y mejicano-americanos. En Europa⁵, una compilación de estudios de diseño transversal ha corroborado la variabilidad de resultados de prevalencia según los criterios diagnósticos utilizados para definir el SM, su solapamiento frecuente con el concepto de Resistencia a la Insulina y las distintas prevalencias estimadas entre países e inclusive dentro de determinados países. El estudio Bruneck, en Italia, aplicó los criterios diagnósticos del ATP III, encontrando una prevalencia de SM similar a la de Segovia (17,8%)²⁴⁰. Por otra parte, en el estudio DECODE2²⁴¹, realizado en once poblaciones aplicando los criterios OMS modificados, la prevalencia de SM ajustada por edad fue de 15,7% en hombres y 14,2% en mujeres.

Las características demográficas, factores socioeconómicos y determinados estilos de vida (tabaco, actividad física, etc...) de población española comparadas con las de poblaciones de origen hispano han sido descritas por C Lorenzo et al.^{242,243}, cuyos resultados indicaron un predominio elevado de obesidad visceral, especialmente en mujeres y en correlación inversa con el nivel socioeconómico. Un estudio posterior realizado en las Islas Canarias de Serra Mallén y col¹⁵, con criterios ATP III en 1.747 participantes de una muestra inicial de 2.600 individuos, identificó el SM en el 24,4% de la

población (IC 95%: 19,6-29,8). En este estudio, sin predominio femenino, la prevalencia de SM aumentó también con el incremento de edad, en correlación inversa con el nivel de estudios. Estas diferencias entre Segovia y las Islas Canarias podrían deberse a distintos hábitos de consumo de alimentos, y quizá de actividad física. En las Islas Canarias, la ingesta de verduras, legumbres, carne, pescado y el consumo de grasa mono/poliinsaturadas es menor que en otras áreas geográficas de España, pero no así el consumo de patatas y productos lácteos²⁴⁴.

Ascaso y cols.²⁴⁵ investigaron con los mismos criterios, en un estudio transversal la prevalencia de SM en 283 individuos reclutados en el ámbito de Atención Primaria del área metropolitana de Valencia, estimando una prevalencia de SM en individuos sin obesidad abdominal de 18,8% frente a 48,4% en aquellos con obesidad abdominal. El aumento de edad se correlacionó con el aumento de prevalencia de SM.

El estudio de Segovia, en el que se basa el presente trabajo de investigación comparte con los anteriormente citados de Canarias y de Valencia, el mismo diseño transversal, con diferencias en el número de participantes (menor en Valencia), y en el hecho de que en Segovia se han incluido residentes de ámbito rural y urbano. Comparando la prevalencia de SM estimada en Canarias¹⁵ con la de Segovia, ésta última es inferior, pero con claro predominio femenino e incremento con la edad, y similar a la encontrada en Valencia en personas sin obesidad abdominal.

La prevención del Síndrome Metabólico y, por tanto, el retraso o la evitación del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad cardiovascular debe realizarse abordando los factores de riesgo modificables, siguiendo un estilo de vida saludable, caracterizado principalmente por una dieta equilibrada y practicar ejercicio físico aeróbico.

La resistencia a la insulina es un rasgo común de enfermedades como la diabetes mellitus, la obesidad, la hipertensión arterial, las dislipemias o la propia enfermedad cardiovascular². La resistencia a la insulina puede aparecer

en el Síndrome Metabólico, pero no deben confundirse los términos ni son sinónimos.

Los datos epidemiológicos disponibles en la actualidad sugieren que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular⁹⁵. De ahí la necesidad de encontrar un método fiable para su diagnóstico. La prueba de referencia o “gold standard” es el método directo denominado Técnica del pinzamiento (clamp en terminología anglosajona) euglucémico hiperinsulinémico, pero resulta complejo y poco viable en la práctica clínica. Por eso, el objetivo principal de este trabajo de investigación era calcular la prevalencia de resistencia a la insulina, estimándose la sensibilidad a la insulina con tres métodos indirectos (el índice HOMA, el índice Quicki y el índice Mc Auley), los cuales se basan en modelos matemáticos, y de ellos, el Homeostasis model assessment (HOMA) ha obtenido resultados buenos por diversos autores, en comparación con los de la técnica del pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico ($r = 0,88$ para el HOMA)¹⁵⁷.

La prevalencia de resistencia a la insulina calculada y estimada en este trabajo de investigación, con el índice HOMA, fue de 28,6% para los hombres y de 21,8% para las mujeres, siendo la prevalencia global de 24,9%, y al analizar por grupo de edad, se observó que a medida que aumenta la edad, se incrementa también la prevalencia de resistencia a la insulina, alcanzando en el grupo de mayores de 65 años una prevalencia del 34,9%. Las prevalencias calculadas con los otros dos índices difieren, encontrándose para el índice Quicki una prevalencia global de 21,7% , para el hombre de 19,0% y para la mujer de 23,9% y para el índice de Mc Auley, una prevalecia global de 24,9%, para el hombre de 20,7% y para la mujer de 28,4%, pero en lo que difieren de forma evidente estos índices frente al HOMA, es que la prevalencia de resistencia a la insulina, al estratificar por grupo de edad, con el índice de Quicki y el índice de Mc Auley, va disminuyendo a medida que aumenta la edad.

Para estudiar la asociación entre el índice HOMA con el índice Quicki y con el de Mc Auley, se calculó el coeficiente de correlación de Spearman, encontrándose una correlación buena negativa (una correlación buena es a partir de $r > 0,7$ en valor absoluto) entre el índice HOMA y los otros dos índices ($r = - 1,000$ para Quicki y $r = - 0,822$ para Mc Auley), una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en ambos. Estos resultados son concordantes con los observados en el estudio de Ascaso y Carmena¹⁵⁴, que encontraron una correlación entre el método directo denominado modelo mínimo del metabolismo de la glucosa y los tres índices indirectos ($r = - 0,660$ para HOMA, $r = -0,660$ para Quicki y $r = 0,718$ para Mc Auley, todas ellas con $p < 0,001$).

Sin embargo, al realizar el cálculo de concordancia de clasificación a través del coeficiente Kappa entre el diagnóstico de resistencia a la insulina con HOMA y los otros dos índices (Quicki y Mc Auley), no se encontró concordancia entre los tres métodos indirectos, obtuyéndose coeficientes Kappa con valores negativos ($K = - 0,302$ para HOMA-Quicki y $K = -0,319$ para Mc Auley, con $p < 0.001$), por tanto, en este trabajo de investigación la estimación de resistencia a la insulina se realizó con el índice HOMA, al ser según la literatura el que produce resultados buenos¹⁵⁷ y se utilizó como variable dependiente en el modelo de regresión logística. Por tanto, **la prevalencia estimada en este trabajo de investigación con el índice HOMA, fue de 28,6% para los hombres y de 21,8% para las mujeres, siendo la prevalencia global de 24,9%**. Comparando con los resultados obtenidos por Ascaso y cols²⁴⁵ nuestra prevalencia de Resistencia a la Insulina es inferior. En este estudio transversal realizado en 283 individuos (130 hombres y 153 mujeres, con edades comprendidas entre los 25 y los 65 años de edad) en el ámbito de Atención Primaria del área metropolitana de Valencia, el objetivo principal era el análisis de la obesidad abdominal (medida indirectamente por la circunferencia de la cintura) así como de la resistencia a la insulina estimada por el método de HOMA y de los componentes del SM. La resistencia a la insulina fue definida con un valor del índice de HOMA igual o superior a 3,8 que es parecido al valor que he estimado con la población de Segovia con el índice de HOMA igual o superior a 3,72, que era el que

correspondía al percentil 75. La prevalencia de resistencia a la insulina estimada en el estudio de Valencia fue 39,6%. Los sujetos se dividieron en dos grupos según su circunferencia abdominal: Los individuos con circunferencia de cintura normal eran los que presentaban un valor inferior a 88 cm en mujeres y a 102 cm en hombres; Los sujetos con obesidad abdominal se definieron cuando presentaban valores de circunferencia de cintura igual o mayor a 88 cm en mujeres y a 102 cm en hombres. La prevalencia de resistencia a la insulina fue 31,7% en los sujetos con perímetro de cintura normal y de 54,6% en los individuos con obesidad abdominal ($p < 0,001$). En este estudio, además concluyeron que la obesidad abdominal es un indicador de resistencia a la insulina con una odds ratio de 2,59 (IC 95%: 1,55-4,29).

También en relación a la resistencia a la insulina se debe destacar el estudio realizado por Rojo-Martínez y cols¹⁷¹, en 1.226 individuos de 18 a 65 años, a los que se les practicó la prueba de tolerancia a la glucosa en 1.020 de los participantes, determinando también los niveles de insulinemia basal y a las dos horas. Este estudio permitió establecer distintos patrones de resistencia a la insulina para las distintas categorías de tolerancia a la glucosa. En este estudio los grados de resistencia a la insulina con el índice HOMA estuvieron significativamente asociados con el riesgo de aparición de glucosa alterada en ayunas.

En el estudio IRIS II, estudio transversal, realizado con 4.270 sujetos diabéticos tipo 2 en seguimiento con tratamiento oral (2.146 hombres y 2.124 mujeres) estimaron la prevalencia de resistencia a la insulina utilizando el índice HOMA en un 73,14% (3.123 individuos), lo que sugiere y es coherente con la fisiopatología de la alteración hidrocarbonada, que aumenta la prevalencia de resistencia a la insulina en los pacientes que tienen diagnosticada una diabetes mellitus tipo 2²⁴⁸. En otro estudio de diseño retrospectivo, realizado en una cohorte de 256 niños y adolescentes obesos (rango de edades entre 5 y 22 años), se estimó una prevalencia de resistencia a la insulina de 81,2% utilizando también el índice HOMA, lo que concluye que la resistencia a la insulina es más prevalente en niños y adolescentes obesos²⁴⁹.

En un estudio de casos y controles llevado a cabo en California sobre 271 mujeres diagnosticadas de síndrome de ovario poliquístico y 260 mujeres sanas, se obtuvo una prevalencia de resistencia a la insulina en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico de 64,4%, según el método HOMA, lo que corresponde con la conocida asociación del hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina²⁵⁰.

Como se comentaba al inicio de la discusión, es fundamental el diagnóstico y el tratamiento precoz de aquellos factores de riesgo cardiovascular para poder prevenir la aparición del evento cardiovascular (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y el exitus por esta causa).

Para calcular el riesgo cardiovascular hay disponibles múltiples tablas recomendadas por diversas sociedades científicas, y no existen estudios, actualmente, que permitan contestar con total seguridad a la pregunta que se plantea: ¿Qué tabla se debe utilizar?. Habitualmente, la elección de una tabla u otra se basan en las inferencias de otros países o en los datos incompletos de la población española. Pero lo que sí está claro es que la principal utilidad del cálculo del riesgo cardiovascular es el establecimiento de prioridades en prevención cardiovascular primaria, sobre todo para indicar el tratamiento con fármacos hipolipemiantes o antihipertensivos.

La mayoría de las tablas que calculan el riesgo cardiovascular dependen de la ecuación de riesgo de Framingham.

En este estudio se ha calculado el riesgo cardiovascular con tres tablas y se ha analizado si existía concordancia entre los resultados obtenidos con cada una de ellas. Se ha elegido la tabla de Framingham (Anderson, 1991), porque fue la primera que se publicó¹⁹⁰ y es la que utilizan los médicos de familia, ya que la recomienda el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC); La tabla SCORE para población de bajo riesgo (2.003), porque se elaboró una tabla específica para países con bajo riesgo

cardiovascular como es España y, además, está recomendada por la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la práctica clínica (Third Joint Task Force Europeo, 2003)¹⁹³ y la tabla de Framingham calibrada para la población española, publicada en el año 2003 por Marrugat y col., porque está basada en los datos de prevalencia de los factores de riesgo y la tasa de acontecimientos coronarios de la población de Gerona¹⁹¹.

Al calcular el riesgo cardiovascular con estas tres tablas anteriormente citadas, clasificamos a la población en tres estratos: Riesgo alto, moderado y bajo. Con la tabla de Framingham (Anderson, 1991) se obtuvo un 95% de sujetos con bajo riesgo, un 4,6% con riesgo moderado y un 0,4% de alto riesgo. Con la tabla de SCORE, un 63,6% de los sujetos tenían riesgo bajo, un 19,4% riesgo moderado y un 17% riesgo alto. Finalmente, con la tabla calibrada para la población española, un 67,8% tenían riesgo alto, un 23% riesgo moderado y un 9,2% riesgo bajo. Se observa que el porcentaje de riesgo alto es elevado (17%) con la tabla SCORE, lo que puede deberse a que los eventos cardiovasculares que tiene en cuenta esta tabla son las muertes de causa cardiovascular (muertes coronarias y cerebrovasculares), por lo que el riesgo alto se considera a partir de un 5%, y no del 20% a los 10 años que se utiliza con la tabla de Anderson o con la de Marrugat, en las que, además, se valora el riesgo de evento como angina de pecho, infarto de miocardio y muerte coronaria.

En un estudio de Brotons y cols²⁴⁷ de casos (episodio coronario) y controles, encontraron que el punto de corte de 20% (según la tabla de Framingham, Anderson, 1991) es el que mejor clasifica a los individuos, y además, en los sujetos que sufren un evento coronario es 6 veces más frecuente pertenecer al grupo de alto riesgo que los que no tienen enfermedad coronaria (odds ratio = 6,09; IC 95%: 3,30-11,22).

Cuando se analiza la concordancia entre la tabla de Framingham (Anderson) y las otras dos utilizadas (SCORE para poblaciones de bajo riesgo y la de Framingham calibrada para la población española), se encontró una

concordancia muy baja entre las tres (Kappa = 0,073 para SCORE y Kappa = 0,095 para Marrugat, con $p < 0,001$).

Con los datos presentados, se puede concluir que es necesario realizar estudios sobre las implicaciones prácticas de utilizar una u otra tabla, de validación y de equivalencia entre el riesgo coronario y la muerte cardiovascular para decidirse en elegir una u otra tabla.

Según algunos autores¹⁸⁸, la elección más prudente, actualmente, sería la de continuar utilizando el riesgo coronario calculado mediante la tabla de Anderson de 1991, que tiene la ventaja de poder introducir los valores del colesterol HDL, ya que la población española tiene valores moderadamente altos de esta variable, lo que podría explicar en parte, la prevalencia inferior de morbimortalidad coronaria de España. También estaría apoyada esta decisión en que las dos tablas existentes en la actualidad basadas en la población española (SCORE y Marrugat) ofrecen conclusiones diferentes.

Las tablas de cálculo de riesgo cardiovascular son útiles para comparar poblaciones, pero plantean dudas para valorar el riesgo individual. Tienen en cuenta una serie de factores de riesgo cardiovascular, pero hay que destacar que existen otros factores que influyen en el pronóstico de un individuo, como el antecedente familiar de enfermedad coronaria precoz (familiar de primer grado menor de 55 años de edad en hombres y menor de 65 años en mujeres), la asociación de hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo, proteína C reactiva, etc... Otro de los inconvenientes es que predice mejor el riesgo en sujetos de mayor edad que en jóvenes. En el caso de que un individuo presente un factor de riesgo cardiovascular muy elevado o grave, por ejemplo una presión arterial de 180/110, o una colesterolemia total mayor de 300 mg/dl o un consumo de tabaco de más de 20 cigarrillos al día, o en el caso de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz, el riesgo obtenido con las tablas es probablemente inferior al riesgo real de ese individuo.

Por último, se analizó de forma univariada, en la población diagnosticada de resistencia a la insulina con el índice HOMA la prevalencia de factores de

riesgo cardiovascular, obteniéndose los siguientes resultados: Presentaban obesidad abdominal (según criterios ATP III) un 38,2% (OR = 3,42; $p < 0,001$), la hipertensión arterial (según criterios ATP III) teniendo en cuenta la medicación antihipertensiva un 37,6% (OR = 3,53; $p < 0,001$), la hipertrigliceridemia (según criterios ATP III) un 46,5% (OR = 3,19; $p < 0,001$), la disminución del colesterol HDL (según criterios ATP III) un 36,4% (OR = 1,93; $p = 0,002$), el tabaquismo un 18,8% ($p = 0,086$), la hiperuricemia un 42% (OR = 2,52; $p < 0,001$) y la hipercreatinemia un 31,6% (OR = 1,51; $p = 0,04$). Como factores de protección, se encontraron el consumo de alcohol con una prevalencia de 23% en los sujetos con resistencia a la insulina (OR = 0,78; aunque la diferencia no era estadísticamente significativa: $p = 0,14$), y la prevalencia de practicar ejercicio físico de 24,7% en los individuos con resistencia a la insulina (OR = 0,96; Con una diferencia no estadísticamente significativa: $p = 0,86$).

La prevalencia total de obesidad en la población global fue de 25,6%, comparable a la de Valencia (22,2%), pero superior a la encontrada en el estudio nacional de la SEEDO²⁴⁶, e igualmente con predominio según incremento de la edad y sexo femenino. La obesidad abdominal estimada, según criterios del ATP III, en este trabajo de investigación fue de 24,7% en hombres y 58,3% en mujeres, lo que sugiere que probablemente existen diferencias en la prevalencia de obesidad abdominal teniendo en cuenta el género ($p = 0,001$).

Varios estudios europeos y americanos (CINDI, Framingham) encuentran que un 25-30% de la población de 20 a 65 años de edad tiene un índice de masa corporal superior al óptimo ($> 27 \text{ Kg/m}^2$). Aunque la distribución por género es variable en diferentes países, parece que a partir de los 45 años de edad más de un 50% de mujeres presenta sobrepeso, mientras que en los hombres el sobrepeso es más frecuente entre los 35 y los 65 años de edad. En España, los trabajos epidemiológicos son todavía escasos, pero algunos datos permiten predecir que en determinados grupos de edad, la prevalencia de sobrepeso y también de obesidad es elevada^{253,254}. Sin embargo, los datos difieren mucho según los diversos estudios y el criterio que se considere. Si se

considera un índice de masa corporal $> 30 \text{ Kg/m}^2$, según la Encuesta Nacional de Salud, la prevalencia de la obesidad alcanza hasta un 17% en mujeres de 55 a 74 años de edad. En los hombres, la prevalencia máxima se sitúa en los 55-74 años, con un 11% de obesos²⁵⁵. Otros estudios nacionales, considerando el mismo criterio de índice de masa corporal ($> 30 \text{ Kg/m}^2$), encuentran en población adulta de ambos sexos prevalencias globales de 18% (Almería) y hasta 23% (León).

La prevalencia de hipertensión arterial (cifras iguales o superiores a 160/95 mm Hg) estimada en un estudio realizado en 1990 en la población española de 35 a 64 años de edad²⁵² fue de 19,5% (el 21,6% en los hombres y 18,1% en las mujeres). Un 34,2% (el 36,4% en los hombres y el 32,7% en las mujeres) de la población española de edad media tuvo una presión arterial igual o superior a 140/90 mm Hg, y considerando a las personas tratadas con fármacos antihipertensivos, pero con cifras de presión arterial inferiores a 140/90 mm Hg, la prevalencia de hipertensión arterial alcanzó un 44% (45% en hombres y 43% en mujeres) de los adultos de edad media. Estos datos son similares a los obtenidos en la población de Segovia de este trabajo de investigación, ya que la prevalencia estimada de hipertensión arterial, según criterios del ATP III, fue de 45,9% en hombres y 42,2% en mujeres. Teniendo en cuenta los mismos criterios diagnósticos y la administración de medicación antihipertensiva, la prevalencia estimada de hipertensión arterial fue de 47,3% en hombres y 45,4% en mujeres, datos comparables a los encontrados en otros artículos publicados.

El tabaquismo es uno de los problemas de salud más frecuentes. Según los datos de la Encuesta Nacional de Salud del año 2001, un 34,4% de la población mayor de 16 años es fumadora. Se observa un descenso en el consumo de tabaco en los hombres y un aumento progresivo en mujeres. El tabaquismo es la causa aislada más importante de muerte prematura en los países desarrollados, produciendo pérdida de años de vida potenciales, invalideces, jubilaciones prematuras y hospitalizaciones. En la población de Segovia, se ha estimado una prevalencia de tabaquismo de 22% (30,3% en hombres y de 14,8% en mujeres).

Según la Encuesta Nacional de Salud del año 2001, más del 52% de la población española de 16 y más años declaró consumir habitualmente alguna cantidad de alcohol en las dos semanas previas a la entrevista. Es importante destacar que desde 1987, año en que se realizó la primera Encuesta Nacional de Salud, hasta el año 2001, el porcentaje de no bebedores en España se ha incrementado, pasando de un 30,7% en 1987 a un 37% en 2001²⁵⁶. En la población de Segovia la prevalencia estimada de no bebedores fue de 40,9% (18,1% en hombres y 60,7% en mujeres, $p = 0,001$).

Se estima la prevalencia de hipercolesterolemia en un 18% (el 18,6% en los hombres y el 17,6% en las mujeres) de la población española de 35 a 64 años tiene una colesterolemia igual o superior a 250 mg / dl, y un 57,8% (el 56,7% en los hombres y el 58,6% en las mujeres) tienen una colesterolemia igual o superior a 200 mg / dl²⁵². En la población de Segovia, la prevalencia de hipercolesterolemia según refería el individuo en la entrevista fue de 27% (27% en hombres y 27% en mujeres).

Tras el análisis multivariante con el modelo de regresión logística, se obtuvieron los factores de riesgo que se asocian al diagnóstico de resistencia a la insulina: Género masculino (OR = 2,19; $p < 0,001$), hipertrigliceridemia según criterios del ATP III (OR = 2,48; $p < 0,001$), disminución de HDL según criterios del ATP III (OR = 1,58; $p = 0,07$), tabaquismo frente a no haber fumado nunca (OR = 1,69; $p = 0,04$) y tabaquismo frente a los exfumadores (OR = 1,98; $p = 0,04$), obesidad abdominal según los criterios del ATP III (OR = 3,41; $p < 0,001$) y la hipertensión arterial según los criterios del ATP III, teniendo en cuenta la medicación antihipertensiva (OR = 2,61; $p < 0,001$).

Finalmente, debe señalarse que este trabajo de investigación presenta las limitaciones de todo diseño transversal. Existe la posibilidad de un sesgo de selección debido a la reducción de la muestra inicial. Para este propósito se comparó la distribución de la población estudiada por edad y sexo en relación con la población objetivo o elegible y no se han encontrado diferencias en la distribución de ambas poblaciones respecto a tal estratificación. Aún así, no es

posible excluir absolutamente un posible sesgo de participación preferente en aquellos individuos más motivados, sea por sus antecedentes personales o familiares de riesgo cardiovascular u otros por el de ciertas situaciones metabólicas como la obesidad o la diabetes mellitus tipo 2.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- I. La resistencia a la insulina es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular y el método indirecto más fiable para su diagnóstico es el Homeostasis Model Assessment (HOMA).
- II. El diagnóstico y el tratamiento precoz de la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular conocidos y modificables son necesarios para la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.
- III. El cálculo del riesgo cardiovascular se realiza con múltiples tablas recomendadas por diversas sociedades científicas.
- IV. Existen dos tablas para el cálculo del riesgo cardiovascular basadas en la población española, una es la tabla del SCORE para poblaciones de bajo riesgo cardiovascular (2.003) y, la segunda, es la tabla calibrada para la población española de Marrugat (2.003). Sin embargo, ofrecen conclusiones diferentes.
- V. La elección más prudente sería calcular el riesgo cardiovascular con la tabla de Framingham (Anderson, 1991), que tiene en cuenta el colesterol HDL, hay experiencia con su utilización, el conocimiento por parte de los médicos del concepto de riesgo elevado cuando es igual o superior al 20% y la discordancia entre las dos tablas anteriormente citadas.
- VI. La resistencia a la insulina se asocia a los siguientes factores de riesgo cardiovascular: Género masculino, hipertrigliceridemia igual o mayor a 150 mg/dl, disminución del colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, tabaquismo, obesidad abdominal según los criterios del ATP III y la hipertensión arterial según los criterios del ATP III, teniendo en cuenta la medicación antihipertensiva.

- VII. Los criterios diagnósticos de SM no están consensuados internacionalmente, lo que implica que los datos referentes a su prevalencia muestren variabilidad en los distintos estudios publicados.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso del Grupo de Trabajo de Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes, coordinado por el Prof. M. Serrano Ríos. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2. Medicina Clínica (Barc), Documentos, 2002.
2. Ferranini E, Andrea M. How to measure insulin sensitivity. J Hypertens 1998;16:895-906.
3. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595-607.
4. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation/NCD/NCS 1999; 2; 31-3.
5. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). The Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of the insulin resistance syndrome. Diabetes Metab. 2002 Nov;28 (5): 364-76.
6. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, Md: National Institutes of Health, Mayo 2001. NIH Publication 01-3670. Publicado en JAMA 2001; 285 (19):2486-97.
7. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Finding From The National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287 (3):356-9.

8. Pereira MA, Jacobs DR, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy Consumption, Obesity , and the insulin resistance syndrome in young adults: The CARDIA study. JAMA 2002; 16:2081-9.
9. Federación Internacional de Diabetes (IDF). Nueva definición mundial del Síndrome Metabólico. Presentado en una conferencia de prensa durante el primer Congreso Internacional sobre "Pre-diabetes" y el Síndrome Metabólico; 2005; Abril 14; Berlín, Alemania. www.idf.org
10. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. J Intern Med 2001; 250 (2): 105-20.
11. Bouchard C. Genetics and metabolic syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord 1995; 19 (suppl 1): 552-559.
12. Balkau BJ, Vernay M, Mhamdi L, Novak M. The frequency and incidence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome in the French D.E.S.I.R. study, 2002. Comunicación Congreso. The European Association for the Study of Diabetes. Abstract Volume of 38th Annual Meeting A15:37.
13. Gabriel R, Serrano Ríos M, Vega S, Segura A, Horcajo P, Muñoz J, Gómez L, Pladevall M, Parra J, Cabello JB, Soriguer F, Haffner S and the Spanish Insulin Resistance Study Group. Relationship between visceral adiposity, body size and fat distribution with fasting insulin and proinsulin levels in a population based survey in Spain. Can J Cardiol 1997; 13 (Suppl B): 280 B.
14. Martínez Larrad MT, González Sánchez JL, López A, Fernández Pérez C, Serrano Ríos M for the Segovia (Primary Care), Insulin Resistance Study Group. 18th International Diabetes Federation Congress. 24-29 August 2003, París, Francia (Sometido).

15. Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med. Clin (Barc)* 2003; 120 (5): 172-4.
16. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288 (21): 2709-16.
17. Isomma B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lathi K, Nissen M, Taskinene MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
18. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heskia S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988 – 1994. *Arch Intern Med* 2003;163 (4): 427-36.
19. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Manag Care* 2002;8 (Suppl. 11): S283-292.
20. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetología* 2000; 43: 821-35.
21. Kenneth L. Glucose homeostasis and insulin action. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Becher Editor. Third edition 2000: 1303-6.
22. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001; 104: 517-29.
23. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α , and obesity-induced insuline resistance. *Science* 1996; 271: 665-8.

24. Matsubara M, Chiba H, Maruoka S, Katayose S. Elevated serum leptin concentrations in women with components of multiple risk factor clustering syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 231-7.
25. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
26. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-53.
27. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with the metabolic syndrome X. *Diabetología* 1997; 40: 1286-92.
28. Neel JV. Diabetes Mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-62.
29. Philips DJW. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetología* 1996; 39: 1119-22.
30. Najib S, Sánchez-Margalet V. Homocysteine thiolactone inhibits insulin signaling and glutathione has a protective effect. *J Mol Endocrinol* 2001; 27: 85-91.
31. Maddux BA, See W, Lawrence JC Jr, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. *Diabetes* 2001; 50: 404-10.
32. Sánchez-Margalet V. Modulation of insulin receptor signaling by pancreastin in HTC hepatoma cells. *Diabetología* 1999; 42: 317-25.

33. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem* 2002; 277: 1531-7.
34. Moran A, Jacobs D, Steinberg J, Honh CP, Prineas R, Luepker R, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; 48: 2039-44.
35. Potau N, Ibáñez L, Rique S, Carracosa A. Puberal changes in insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *Horm Res* 1997; 48: 219-26.
36. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 (non – insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X); relation to reduced fetal growth. *Diabetología* 1993; 36: 62-7.
37. Ferrannini E, Vichi S, Beck Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age. *Diabetes* 1996; 45: 947-53.
38. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000; 83 (suppl 1): S39-48.
39. Martínez Larrad MT, González Sánchez JL, Serrano Ríos M. Insulin Resistance: A Genetic Approach. Overview. *Nutrition and Aging. Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical & Performance Program* 2002; 6:79-95.
40. Stephens JW, Humphries SE. The molecular genetics of cardiovascular disease: clinical implications. *J Inter Med* 2003; 253: 120-7.
41. Pedersen O. Genetic components of insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 113-8.
42. Hribal ML, Federici M, Porzio O, Lauro D, Borboni P, Accili D, Lauro R, Sesti G. The Gly972Arg amino acid polymorphism in insulin receptor substrate-

- 1 affects glucose metabolism in skeletal muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2004-13.
43. Sigal RJ, Doria A, Warram JH, Krolewski AS. Codon 972 polymorphism in the insulin receptor substrate-1 gene, obesity and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1657-9.
44. Baroni MG, D'Andrea MP, Montali A, Pannitteri G, Barilla F, Campagna F, Mazzei E, Lovari S, Seccareccia F, Campa PP, Ricci G, Pozzilli P, Urbinati G, Arca M. A common mutation of the insulin receptor substrate-1 gene is a risk factor for coronary artery disease. *Artheroscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2975-80.
45. Auwerx J. PPAR gamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetología* 1999; 42: 1033-49.
46. Braissant O, Foufelle F, Scotto C, DauçA m, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR alfa, beta y gamma in the adult rat. *Endocrinology* 1996; 137: 354-66.
47. González Sánchez JL, Serrano Ríos M, Fernández Pérez C, Laakso M, Martínez Larrad MT. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 495-501.
48. Frederiksen L, Brodbæk K, Fenger M, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Madsbad S, Urhammer SA. Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decrease risk of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3989-92.

49. Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O'Rahilly S, Chatterjee VK, Wareham NJ. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPAR gamma locus. *Diabetes* 2001; 50: 686-9.
50. Pizzuti A, Frittitta L, Argiolas A, Baratta R, Goldfine ID, Bozzali M, Ercolino T, Scarlato G, Iacoviello L, Vigneri R, Tassi V, Trischitta V. A polymorphism (K121Q) of the human glycoprotein PC-1 gene coding region is strongly associated with insulin resistance. *Diabetes* 1999; 48: 1881-84.
51. Gu HF, Almgren P, Lindholm E, Frittita L, Pizzuti A, Trischitta V, Groop LC. Association between the human glycoprotein PC-1 gene and elevated glucose and insulin levels in a paired-sibling analysis. *Diabetes* 2000; 49: 1601-03.
52. Kubaszek A, Pihlajamaki J, Karhapaa P, Vauhkonen I, Laakso M. The K121Q polymorphism of the PC-1 gene is associated with insulin resistance but not with dyslipidemia. *Diabetes Care* 2003; 26: 464-7.
53. González Sánchez JL, Martínez Larrad MT, Fernández Pérez C, Kubaszek A, Laakso M, Serrano Ríos M. K121Q PC-1 gene polymorphism is not associated with insulin resistance in a Spanish population. *Obes Res* 2003; 11 (5): 603-5.
54. Ukkola O, Tremblay A, Bouchard C. Lipoprotein lipase polymorphisms and responses to long-term overfeeding. *J Intern Med* 2002; 251: 429-36.
55. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids, lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. *Circulation* 1999; 99: 2901-7.
56. Pihlajamaki J, Karjalainen L, Karhapaa P, Vauhkonen I, Taskinen MR, Deeb SS, Laakso M. G-250-A substitution in promoter of hepatic lipase gene is associated with dyslipidemia and insulin resistance in healthy control subjects and in members of families with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1789-95.

57. Baier LJ, Sacchettini JC, Knowler WC, Eads J, Paolisso G, Tataranni PA, Mochizuki H, Bennett PH, Bogardus C, Prochazka M. An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 1281-7.
58. Yamada K, Yuan X, Ishiyama S, Koyama K, Ichikawa F, Koyanagi A, Koyama W, Nonaka K. Association between Ala54Thr substitution of the fatty acid-binding protein 2 gene with insulin resistance and intra-abdominal fat thickness in Japanese men. *Diabetología* 1997; 40: 706-10.
59. Erkkila AT, Lindi V, Lehto S, Pyorala K, Laakso M, Uusitupa MI. Variation in the fatty acid binding protein 2 gene is not associated with markers of metabolic syndrom in patients with coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12: 53-9.
60. Ukkola O, Tremblay A, Sun G, Chagnon YC, Bouchard C. Genetic variation at the uncoupling protein 1, 2 and 3 loci and the response to long-term overfeeding. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 1008-15.
61. Proenza AM, Poissonnet CM, Ozata M, Ozen S, Guran S, Palou A, Strosberg AD. Association of sets of alleles of genes encoding beta3-adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 93-100.
62. Arner P, Hoffsted F. Adrenoreceptor genes in human obesity. *J Intern Med* 1999; 6: 667-72.
63. Evans D, Minouchehr S, Hagemann G, Mann WA, Wendt D, Wolf A, Beisiegel U. Frequency of and interaction between polymorphisms in the beta3-adrenergic receptor and in uncoupling proteins 1 and 2 and obesity in Germans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1239-45.

64. Meirhaeghe A, Helbecque N, Cottel D, Amouyel P. Impact of polymorphisms of the human beta2-adrenoreceptor gene on obesity in a French population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 382-7.
65. Fernández Real JM, Broch M, Ricart W, Casamitjana R, Gutiérrez C, Vendrell J, Richart C. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptor 2 and insulin resistance. *Diabetes* 1998; 47: 1757-1762.
66. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosh RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation of obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-2119.
67. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-2415.
68. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 1111-1116.
69. Liu LS, Spelleken M, Rohrig K, Hauner H, Eckel J. Tumor necrosis factor alpha acutely inhibits insulin signaling in human adipocytes: implication of the p80 tumor necrosis factor receptor. *Diabetes* 1998; 47: 515-22.
70. Fernández Real JM, Gutiérrez C, Ricart W, Casamitjana R, Fernández Castañer M, Vendrell J, Richart C, Soler J. The TNF alpha gene NcoI polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat, and increased serum levels. *Diabetes* 1997; 46: 1468-72.
71. Zimman B, Hanley AJG, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2172-2178.

72. Norman RA, Bogardus C, Ravussin E. Linkage between obesity and a marker near the tumor necrosis factor alfa locus in Pima Indians. *J Clin Invest* 1995; 96: 158-162.

73. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 437-46.

74. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270-278.

75. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998; 18: 213-5.

76. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3815-9.

77. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, Yamauchi T, Otabe S, Okada T, Eto K, Kadowaki H, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y, Nagai R, Taniyama M, Matsubara K, Yoda M, Nakano Y, Tomita M, Kimura S, Ito C, Froguel P, Kadowaki T. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002; 51: 536-40.

78. Stumvoll M, Fritsche A, Madaus A, Stefan N, Weisser M, Machicao F, Haring H. Functional significance of the UCSNP-43 polymorphism in the CAPN10 gene for proinsulin processing and insulin secretion in nondiabetic Germans. *Diabetes* 2001; 50: 2161-3.

79. Irwin ML, Ainsworth BE, Mayer-Davis EJ, Addy CL, Pate RR, Durstine JL. Physical activity and the metabolic syndrome in a tri-ethnic sample of women. *Obes Res* 2002; 10 (10): 1030-7.
80. Varo JJ, Martínez-González MA, Irala-Estévez J, Kearney J, Gigney M, Martínez JA. Distribution and determinants of sedentary lifestyles in the European Union. *Int. Journal of Epidemiology* 2003; 32: 138-46.
81. Vessby B, Tegblad S, Lithell H. The insulin sensitivity is related to the fatty acids of the serum lipids and of the skeletal muscle phospholipids in 70 years old men. *Diabetología* 1994; 37: 1044-50.
82. Summers L, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002; 45: 369-77.
83. Soinio M, Laakso M, Lehto S, Hakala P, Ronnema T. Dietary fat predicts coronary heart disease events in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 619-24.
84. Ortega RM, Requejo AM. Introducción a la Nutrición Clínica. En: *Nutriguía. Manual de Nutrición Clínica en Atención Primaria*. Capítulo 9. Requejo AM, Ortega RM eds. Madrid: Editorial Complutense 2000: 85-93.
85. Rizkalla SW, Bellisle F, Slama G. Health benefits of low glycaemic index foods, such as pulses, in diabetic patients and healthy individuals. *Br J Nutr* 2002; 88 (Suppl. 3): S255-62.
86. Brown AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 673-686.
87. Pao EM, Cypel YS. Cálculo de la ingesta dietética: Conocimientos actuales sobre nutrición. Organización Panamericana de la Salud, Instituto Internacional de Ciencias de la Vida. 1991, Washington.

88. Lyon LL, Gardner JW, West DW, Mahoney AM. Methodological issues in epidemiological studies of diet and cancer. *Cancer Res* 1983; 43: 2392S-2396S.
89. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36-69.
90. Kim WW, Mertz W, Judd JT, Marshall MW, Kelsay JL, Prather ES. Effect of making duplicate food collections on nutrient intakes calculated from diet records. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1333-1337.
91. Thompson FE, Byers T. Dietary Assessment resource manual. *J Nutr* 1994; 124: 2245S-2317S.
92. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis. *JAMA* 1998; 279 (2): 119-24.
93. Kato I, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Arima H, Iwamoto H, Shinohara N, Nakayama K, Fujishima M. Insulin-mediated effects of alcohol intake on serum lipid levels in a general population. The Hisayama Study. *J Clin Epidemiol* 2003; 56 (2): 196-204.
94. Abdul-Rahim HF, Hussein A, Bjertness E, Giacaman R, Gordon NH, Jervell J. The metabolic syndrome in the West Bank population: an urban-rural comparison. *Diabetes Care* 2001; 24: 275-9.
95. Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens* 2001; 14: 116S-125S.

96. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall' Aglio E, Luchetti L, Buonanno G. ET AL. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Eng J Med* 1989; 320: 702-6.
97. Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations *Diabetes Care* 1979; 2: 154-60.
98. Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979; 2: 131-41.
99. Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetología* 1980; 19 (3): 205-10.
100. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetología* 1991; 34 (6): 416-22.
101. Bonora E, Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna R, Muggeo M. U-shaped and J-shaped relationship between serum insulin and coronary heart disease in the general population. The Bruneck Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 221-30.
102. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Adueñais GR, Moorjani PJ et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-7.
103. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97: 996-1001.

104. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-22.
105. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation and fibrinolysis variables with metabolic factors in the insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 897-907.
106. Laws A, Hoen HM, Selby JV, Saad MF, Haffner SM, Howard BV. Differences in insulin suppression of free fatty acid levels by gender and glucose tolerance status: relation to plasma triglyceride and apolipoprotein B concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 64-71.
107. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 1998; 139: 205-222.
108. Larson DM, Haudenschild CC. Activation of smooth muscle cell outgrowth from BB / Wor rat aortas. *Diabetes* 1988; 37: 1380-5.
109. Nakao J, Ito H, Kanayasu T, Murota SI. Stimulatory effect of insulin on aortic smooth muscle cell migration induced by 12-L-hydroxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid and its modulation by elevated extracellular glucose levels. *Diabetes* 1985; 34: 185-191.
110. Hock JM, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology* 1988; 122: 254-260.
111. Stout RW. Insulin and atheroma: 20 yr perspective. *Diabetes Care* 1990; 13: 631-654.

112. Reaven GM, Multiple CHD risk factors in type 2 diabetes: beyond hyperglycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2002; 4 (suppl 11): S13-S18.
113. Davidson MB. The effect of aging on carbohydrate metabolism: a review of the English literature and practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. *Metabolism* 1979; 28: 688-705.
114. Imbeault P, Prins JB, Stolic M, Russell AW, O'Moore-Sullivan T, Després JP et al. Aging per se does not influence glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2003; 26 (2): 480-484.
115. Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 739-46.
116. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapoB, small-dense LDL) in men. *Circulation* 2000; 102: 179-184.
117. László B, Tankó MD. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation* 2003; 107: 1626-1631.
118. M^a Teresa Martínez Larrad. Insulina, proinsulina y leptina, estudio poblacional en España. Correlación con factores de riesgo cardiovascular (Tesis Doctoral). Madrid: UCM. Facultad de Ciencias Químicas. Dpto de Bioquímica y Biología Molecular, 2001.
119. Banegas JR, Villar Álvarez F, Pérez de Andrés C, Jiménez García Pascual R, Gil López E, Muñiz García J. Estudio epidemiológico de los factores de

riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. Rev San Hig Pub 1993; 67: 419-445.

120. Kukowska-Wolk A, Rossner S. Prevalence in Sweden: cross-sectorial study of representative adult population. J Inter Med 1990; 227: 241-246.

121. Seidell JC. Time trends in obesity: an epidemiological perspective. Horm Metab Res 1997; 29: 155-158.

122. Foz M, Formiguera X. Obesidad. Editorial Harcourt Brace 1998; 2: 39.

123. Pietinen P, Vartiainen E, Mannisto S. Trends in body mass index and obesity among adults in Finland from 1972 to 1992; 16: 565-572.

124. Heini AF, Weinster RL. Divergent trends in obesity and fat intake patterns: the American paradox. Am J Med 1997; 102: 259-264.

125. Kuczmarsky RJ. Prevalence of overweight and weight gain in the Unites States. Am J Clin Nutr 1992; 55 (Supl): 495-502.

126. Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid. Informe del Estado de Salud de la Población de la Comunidad de Madrid 2003. Consejería de Sanidad, Madrid 2003.

127. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J, Golbal and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 2001; 414: 782-7.

128. Axelsen M, Smith U, Eriksson JW, Taskinen MR, Jansson PA. Postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. Ann Intern Med 1999; 131: 27-31.

129. Laakso M. Insulin resistance and its impact on the approach to therapy of type 2 diabetes. Int J Clin Pract 2001; (Suppl 121): 8-12.

130. Alberti KGMM. The clinical implications of impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 1996; 13: 927-37.
131. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. TRIPOD (Troglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials* 1998; 19: 217-31.
132. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785-9.
133. Steiner G, Vranic M. Hyperinsulinemia and hypertriglyceridemia, a vicious cycle with atherogenic potential. *Int J Obesity* 1982; 6 (Suppl 1): 117-24.
134. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-7.
135. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39: 167-74.
136. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocr Diab* 2001; Suppl 2: S135-S148.
137. Salomon CG, Seely EW. Brief review: hypertension in pregnancy. A manifestation of the insulin resistance syndrome?. *Hypertension* 2001; 37: 232-9.
138. Lind I, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1457-62.

139. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes a disease of the innate immune system?. *Diabetología* 1998; 41:1241-8.
140. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective. The contribution of cytokine genotype/ phenotype to thriftiness. *Diabetología* 1999; 42: 1367-74.
141. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. 2000 Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-7.
142. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 1440-4.
143. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, Tracy RP. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001; 50: 2384-9.
144. Ehrman DA, Barnes RD, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imerial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. A prospective, controlled study in 254 affected woman. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-6.
145. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence y predictor of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-9.
146. Ibañez L, Castell C, Tresserras R, Potau N. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in first-degree relatives of girls with history of precocious pubarche. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 395-401.

147. Ibañez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3526-30.
148. Riqué S, Ibañez L, Marcos MV, Potau N. Effects of Metformin on androgens and insulin concentrations in type A insulin resistance syndrome. *Diabetología* 2000; 43: 385-6.
149. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pascuali R. Effects of Metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-80.
150. Hasegawa I, Murakana H, Suzuki, Yamamoto Y. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in woman with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71: 323-327.
151. DeFronzo RA, Obin JD, Andres R. The glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237: E214-E223.
152. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979; 236: E667-E677.
153. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the Insulin Sensitivity Index in man derived by the Minimal Model Method and the Euglycemic Glucose Clamp. *J Clin Invest* 1987; 79: 790-800.
154. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003; 26 (12): 3320-3325.

155. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología* 1985; 28: 412-9.

156. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG, et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: Measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetología* 1985; 28: 401-11.

157. Bonora E, Moghetti P, Zaccaro C. et al. Estimates of in vivo insulin action in man: Comparison of insulin tolerance tests with euglycaemic and hyperglucaemic clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 374-8.

158. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetología* 1985; 28: 412-9.

159. Albareda M, Rodríguez Espinosa J, Murugo M, De Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurement in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetología* 1998; 43: 1507-11.

160. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-70.

161. Caumo A, Bergman RN, Cobelli C. Insulin sensitivity from meal tolerance test in normal subjects: A minimal model index. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4396-402.

162. Stumvoll M, Mittakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, et al. Use the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 295-301.

163. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2001; 24: 539-48.
164. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G. et al. Quantitative Insulin Sensitivity in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-10.
165. Kirwan JP, Houston-Presley L, Kalhan SC, Catalano PM. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24 (9): 1602-7.
166. McAuley KA, Williams SM, Mann JL, Walker RJ, Ledwith-Barned NJ, Temple LA, Duncan AS. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001; 24: 460-64.
167. Buchanan TA, Reece EA. Diabetes mellitus in pregnancy. Coustan DR, editor, 2nd ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1995: p 59-77.
168. Buchanan T, Catalano PM. The pathogenesis of GDM: Implications for diabetes after pregnancy. *Diabetes Rev* 1995; 3: 584-601.
169. Clark PMS, Hales CN. How to measure plasma insulin. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 79-90.
170. Robbins DC, Andersen L, Bowsher R, Chance R, Dienesen B, Frank B et al. Report of the American Diabetes Association's Task Force on Standardization of the Insulin Assay *Diabetes* 1996; 45:242-56.
171. Rojo- Martínez G, Esteva I, Ruíz de Adana S, Catalá M, Merelo MJ, Tinahones F, Gómez-Zumaquero JM, Cuesta AL, Cardona F, Soriguer F. Patterns of insulin resistance in the general population of southeast Spain. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004; 65: 247-56.

172. Gorter PM, Olijhoek JK, Van Der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL; For the SMART Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2004; 173 (2): 361-7.

173. Baltali M, Kiziltan HT, Korkmaz ME, Topcu S, Demirtas M, Muderrisoglu H, Topcuoglu S, Birand A. Metabolic syndrome in patients after coronary bypass surgery: prevalence and compliance with treatment. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4 (1): 10-6.

174. Nakanishi N, Takatorige T, Fukuda H, Shirai K, Li W, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tataru K. Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64 (1): 59-70.

175. Ninomiya JK, L' Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the Metabolic Syndrome With History of Myocardial Infarction and Stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42-46.

176. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw LJ, Rogers WJ, Reis SE. Clinical importance of obesity versus yeh metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation* 2004; 109 (6): 706-13.

177. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, Johnson BD, Shaw LJ, Bairey Merz CN, Sharaf BL, Pepine CJ, Sopko G, Reis SE; Women's Ischemia Syndrome Evaluation Investigators. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 2004; 109 (6): 714-21.

178. Vega GL. Results of Expert Meeting: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001; 142: 1108-16.
179. Chu NF, Spiegelman D. Plasma insulin, leptin and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis* 2001; 157: 495-503.
180. Rodríguez Porto AL, Sánchez León M, Martínez Valdés LL. Síndrome metabólico. *Rev Cubana Endocrinol* 2002; 13 (3).
181. Arad Y, Newstein D. Association of múltiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2051-8.
182. Stoney RM. Insulin resistance as a major determinant of increased coronary heart disease risk in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* Jun 2001; 18: 476-82.
183. Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 2001; 24:1629-33.
184. Beck-Nielsen H. Insulin resistance: organ manifestations and cellular mechanisms. *Ugeskr Laeger* 2002; 164: 2130-5.
185. Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Lorenzo Piqueras J, Vilaseca Canals J, et al. Prevención cardiovascular en atención primaria. *Atención Primaria* 2001; 28 (Supl 2): 13-27.
186. Álvarez Cosmea A, Mantilla Morato T, Navarro Brito E, Molero García JM. Estrategia frente a los factores de riesgo cardiovascular: Cuantificación del

riesgo cardiovascular. Formación acreditada Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria 2003. www.elmedicointeractivo.com.

187. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.

188. Maiques Galán A. Valoración del riesgo cardiovascular. ¿Qué tabla utilizar?. Atención Primaria 2003; 32 (10): 586-9.

189. Wood D, De Backe G, Faegerman O, Graham I, Mancia G, Pyörala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.

190. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation 1991; 83 (1): 356-62.

191. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovás J, Cordón F, Ramos R, Sala J, Masià R, Rohlf's I, Elosua R, Kannel WB. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. Rev Esp Cardiol 2003; 56 (3): 253-61.

192. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) . Adult Treatment Panel III or ATP III. JAMA 2001; 285:2486-97.

193. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE Project. European Heart Journal 2003; 24: 987-1003.

194. Ministerio de Sanidad y Consumo. Control de la hipercolesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Madrid: Secretaría General Técnica del Ministerio de Sanidad y Consumo, 2000.
195. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 180-7.
196. Marrugat J, Fiol M, Sala J, Tormo MJ, Segura A, Muñoz J, et al. Variabilidad geográfica en España en las tasas de incidencia y mortalidad poblacionales por infarto agudo de miocardio en el estudio IBERICA. *Gac Sanit* 2000; 14 (Supl 2): 81.
197. Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, Monereo S, Moreno B. *Obesidad y riesgo cardiovascular. Estudio DORICA. Editorial Médica Panamericana* 2004.
198. Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
199. Wu K, Aleksic N, Ballantyne CM, Ahn C, Juneja H, Boerwinkle E. Interaction between soluble thrombomodulin and intercellular adhesion molecule-1 in predicting risk of coronary heart disease. *Circulation* 2003; 107: 66-9.
200. Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmitko P, Li RK, Mickle DA, Verma S. C-Reactive Protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003; 107: 53-60.
201. Després JP. Dyslipidaemia and obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 629-60.
202. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from

fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetología* 1985; 28: 412-419.

203. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.

204. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346 (6): 393-403.

205. Reaven GM. Insulin resistance: why is it important to treat?. *Diabet Metab* 2001; 27 (2 Pt 2): 247-53.

206. Marcus AO. Safety of drugs commonly used to treat hypertension, dyslipidemia and type 2 diabetes (the metabolic syndrome): part 1. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2 (1): 101-10.

207. Marcus AO. Safety of drugs commonly used to treat hypertension, dyslipidemia and type 2 diabetes (the metabolic syndrome): part 1. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2 (2): 275-81.

208. Ginsberg HN. Treatment for patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 91 (suppl): 29E-39E.

209. Guidelines Subcommittee WHO-ISH: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* 1999; 17: 151-83.

210. Feldman R. ACE inhibitors versus AT1 blockers in the treatment of hypertension and Syndrome X. *J Cardiol* 2000; 16 Suppl E: 41E-44E.

211. Patiag D, Ku X, Gray S, Idris I, Wilkes M, Seale JP, et al. Possible interaction between Angiotensin II and insulin: effects on glucose and lipid metabolism in vivo and in vitro. *J Endocrinol* 2000; 167:525-31.
212. Kudoh A, Matsuki A. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose uptake. *Hypertension* 2000; 36: 239-42.
213. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other anti-hypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2000; 23: 888-92.
214. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
215. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886-1892.
216. Gavras I, Gavras H. Benefits and side effects of blood pressure lowering treatment: what was wrong with doxazosin in the ALLHAT trial?. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 257-9.
217. Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, Shotan A, Mandelzweig L, Goldbourt U, Behar S. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1273-7.
218. The ILIB LA guidelines executive summary. *Lipid Digest Latinoamericana* 2002; 8 (1): 2-8.

219. Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, Heast T, Simek J, Ceska R et al. Both fenofibrato and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipemia. *Cardiovasc Res* 2001; 52: 290-8.
220. Steinmetz A, Fenselau S, Scherezenmeir J. Treatment of dyslipoproteinemia in the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (4): S 548-59.
221. Rubins HB, Robins SJ. Conclusions from the VA-HIT study. *Am J Cardiology* 2000; 86: 543-4.
222. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, Garg R, Johnson C, Egan D, Kostis JB et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT Study: a randomized trial. *JAMA* 2000; 284: 1263-70.
223. American Diabetes Association. Aspirin Therapy in Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl. 1): 561-2.
224. American Diabetes Association. Position statement: aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl. 1): S78-S79.
225. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
226. Robinson AC, Burke J, Robinson S. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in Insulin-Treated NIDDM Patients with Suboptimal Metabolic Control. *Diabetes Care* 1998; 21: 701-5.
227. Guías ALAD 2000 para el diagnóstico y manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. *Rev Asoc Lat Diab* 2002; Suppl. 1 (Ed Extraordinaria).

228. Després JP. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2003; 29 (4 Pt 2): 6S53-61.
229. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
230. Brame L, Verma S, Anderson T, Lteif A, Mather K. Insulin resistance as a therapeutic target for improved endothelial function: metformin. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2004; 4 (1): 53-63.
231. Marso EP. Mejoras en la farmacopea del diabético: más allá de la aspirina y la insulina. *JACC* 2003; 12 (2): 68-77.
232. Cárdenas E, Muñoz MJ, Honorato J. Rosiglitazona. Revisión. *Rev Med Univ Navarra* 2002; 46 (1): 45-52.
233. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Manefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised study. *Lancet* 2002; 359: 2072-7.
234. Albrink MJ, Meigs JW. The relationship between serum triglycerides and skinfold thickness in obese subjects. *Ann. NY Acad. Sci* 1965; 131: 673-683.
235. Davidson PC, Albrink MJ. Insulin resistance in hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1965; 14: 1059-1070.
236. Haller H. Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Z Gesamte Inn Med* 1977; 32:124-128.
237. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter:

Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994; 73: 460-468.

238. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of Diabetes Mellitus: Application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiology* 2002; 156: 1070-1077.

239. Ang LW, Ma S, Cutter J, Chew SK, Tan CE, Tai ES. The metabolic syndrome in Chinese, Malays and Asian Indians. Factor analysis of data from the 1998 Singapore National Health Survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 67: 53-62.

240. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, et al. Metabolic Syndrome: Epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obesity* 2003; 27: 1283-1289.

241. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004 May 24; 164: 1066-76.

242. Lorenzo C, Serrano Ríos M, Martínez Larrad MT, Gabriel R, Williams K, González-Villalpando C, et al. Was the historic contribution of Spain to the Mexican gene pool partially responsible for the higher prevalence of type 2 diabetes in Mexican-Origin populations?. *Diabetes Care* 2001; 24: 2059-2064.

243. Lorenzo C, Serrano Ríos M, Martínez Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gómez-Gerique JA, et al. Central Adiposity Determines Prevalence Differences of the Metabolic Syndrome. *Obesity Research* 2003; 11: 1480-1487.

244. Encuesta Nutricional de Canarias. Hábitos Alimentarios y Consumo de Alimentos 1997-1998. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Ed. Litografía A. Romero, S.A. Tenerife, Canarias 2000; Vol 1; Cap 3: 105.
245. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 2003 Mar; 14: 101-106.
246. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J et al. Prevalencia de la obesidad en España: Resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 608-612.
247. Brotons C, Cascant P, Ribera A, Moral I, Permanyer G. Utilidad de la medición de riesgo coronario a partir de la ecuación del estudio de Framingham estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 327-30.
248. Pfitzner A, Dtandl E, Hohberg C, Konrad T, Strotmann HJ, Lubben G Landefeld MR, Schulze J, Forst T. IRIS II study: Intact proinsulin is confirmed as a highly specific indicator for insulin resistance in a large cross-sectional study design. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7 (3): 478-86.
249. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29 (6): 571-8.
250. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005; 83 (5): 1454-60.
251. Villar Álvarez F, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Rey Calero J. Mortalidad cardiovascular en España y sus Comunidades Autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 321-7.

252. Banegas Banegas JR, Villar Álvarez F, Pérez de Andrés C, Jiménez García-Pascual R, Gil López E, Muñiz García J y cols. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. Rev San Hig Pub 1993; 67: 419-45.

253. Ministerio de Sanidad y Consumo. Factores de riesgo cardiovascular en la población española. Madrid: MSC, 1994.

254. Ministerio de Sanidad y Consumo. Información epidemiológica y actividades de prevención cardiovascular en España y sus Comunidades Autónomas . Serie de informes técnicos número 6. Madrid: MSC, 1995.

255. Gutiérrez Fisac JL, Regidor E, Rodríguez C. Prevalencia de la obesidad en España. Med Clin (Barc) 1994; 102: 10-3.

256. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud 2001.

8. ANEXOS

8. ANEXOS

8.1 Anexo 1: Presentación y consentimiento informado

PRESENTACIÓN *(leída por el entrevistador)*

Me llamo....., soy
(profesión)..... colaborador/a del Hospital..... en el
programa.....

Como usted ya sabe, le voy a hacer unas preguntas que nos ayudarán a conocer la situación sanitaria de las personas entre 35 y 74 años en la provincia de Segovia.

Las contestaciones que usted proporcione nos ayudarán a comprender mejor algunos problemas en relación con la obesidad, la diabetes, el colesterol, las enfermedades cardiovasculares y la hipertensión. Por esta razón, le preguntaré acerca de su pasado personal y cómo se encuentra usted ahora, le realizaremos un análisis de sangre, le haremos un examen físico general y le mediremos al azúcar en sangre al inicio y al acabar la entrevista, después de haberle dado una bebida azucarada. Asimismo conservaremos parte de su sangre para realizar posibles análisis en un futuro.

Más adelante usted recibirá un informe con los resultados más sobresalientes respecto a su examen físico y sus análisis, e informaremos a su médico de familia acerca de los mismos.

Toda la información que usted generosamente nos proporcione será utilizada solamente en este programa y será protegida por el secreto profesional.

Si usted acepta colaborar, por favor, firme a pie de página.

Gracias por su ayuda.

Nombre médico de familia:.....

Dirección:.....

Teléfono:.....

(nota) - Se niega a firmar
- No sabe firmar

Firma

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**DATOS DEL PACIENTE:**

Apellidos y Nombre :.....

DNI :.....

MÉDICO QUE INFORMA:

Apellidos y Nombre :.....

Nº de colegiado:

El Hospital Clínico San Carlos de Madrid junto a la Gerencia Provincial de Atención Primaria de la provincia de Segovia va a realizar un estudio conjunto, para estudiar el síndrome de insulino - resistencia y factores de riesgo cardiovascular. La diabetes y enfermedad cardiovascular representa una causa importante de enfermedad y muerte. El conocimiento de sus factores de riesgo nos posibilitaría implementar intervenciones preventivas.

La participación en el estudio conlleva la realización de controles clínicos y analíticos (análisis de sangre) y la realización de una prueba radiológica incruenta (ecografía de carótidas). Los riesgos asociados a estas exploraciones son mínimos e infrecuentes. Generalmente produce pocas molestias (un pinchazo el análisis y la ecografía es indolora).

La participación en este estudio es voluntaria y requiere su consentimiento expreso, que podrá retirar en cualquier momento sin necesidad de aducir razón alguna.

Si precisa más información no dude en preguntar.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Yo,, declaro que:

?? He sido informado por el facultativo de forma comprensible de la naturaleza, finalidad, duración del estudio, así como de los procedimientos a realizar durante el mismo y los riesgos que éstos implican.

?? Estoy satisfecho de la información recibida, he podido realizar todas las preguntas que he creído convenientes y me han sido aclaradas todas las dudas planteadas.

En consecuencia, presto voluntariamente mi consentimiento para participar en este estudio pudiendo, no obstante, revocarlo en cualquier momento sin expresión de causa.

Firma del paciente

Firma del médico que informa

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo,, revoco el
consentimiento de participación en el estudio, prestado con fecha
.....

Fecha de la revocación:

Firma del paciente

Firma del facultativo

8.2 Anexo 2: MANUAL DE INSTRUCCIONES Y PROCEDIMIENTOS

ÍNDICE

- I. Questionario:
 - 1) Cumplimentación
 - 2) Entrevista
 - 3) Codificación
- II. Examen físico:
 - 1) Antropometría
 - 2) Presión arterial
- III. Procedimientos de laboratorio

TARJETA RECORDATORIO

Cuando se cite a los participantes sería conveniente enviarles una tarjeta en la que se resuman las condiciones en que deben acudir a la entrevista, así como las cosas que deben traer:

- ?? Haber realizado ayuno durante las 12 horas previas a la cita. La última toma de alimento se realizará, por tanto, aproximadamente a las 20:00 horas del día previo. Únicamente podrá tomar agua a partir de esa hora.
- ?? No tomará bebidas con alcohol (incluyendo vino y/o cerveza) el día previo.
- ?? No fumará el día de la cita.
- ?? No realizará ejercicio físico intenso el día previo a la cita.
- ?? Se mantendrá en su dieta habitual.
- ?? No tomará ningún medicamento (salvo los necesarios) desde la noche previa a la cita.
- ?? Traerá cualquier informe médico de interés.
- ?? Traerá los medicamentos que tome habitualmente (o al menos las cajas de los mismos).
- ?? No olvidará el frasco con la primera orina de la mañana para realizar el análisis.

I. CUESTIONARIO

CUMPLIMENTACIÓN

El cuestionario que se rellenará para cada participante consta de tres apartados:

- 1.- ENTREVISTA**
- 2.- ANALITICA**
- 3.- EXAMEN FISICO**

Orden de actuación

1º - Presentación: se informará al sujeto sobre las características del estudio, sobre las pruebas que se le van a realizar, así como de que sus respuestas y los resultados tanto de los análisis como del examen físico serán protegidos por el secreto profesional. Durante este preámbulo se completarán los datos requeridos en la portada del cuestionario (fecha de la entrevista, código del sujeto, código del entrevistador, teléfonos de contacto).

2º- Criterios de no inclusión: Este apartado es fundamental realizarlo al principio, ya que a los sujetos que no queden incluidos en el estudio no se les realizará la prueba de la Tolerancia Oral a la Glucosa (TOG), pero se recogerán los demás datos.

3º- Extracción venosa: Los sujetos del estudio pasarán inmediatamente a realizarse la extracción venosa, para lo cual, habrán que responder previamente a una serie de preguntas relativas a las condiciones del sujeto para el análisis de sangre. Dependiendo de las respuestas, la extracción podrá ser realizada, o por el contrario deberá posponerse para otro día, en cuyo caso se seguirá con el resto de las pruebas: Entrevista y examen físico.

4º- La extracción de sangre capilar después de 12 horas de ayuno para determinaciones de laboratorio entre ellas glucemia basal y administración de 75 gramos de glucosa (Tolerancia Oral a la Glucosa) se realizará antes de la entrevista al igual que la exploración, para aprovechar las 2 horas que hay de espera para la siguiente determinación de glucemia. Asimismo, se determinará HbA1C por inmunoanálisis.

5º- Entrevista

6º- Examen físico

7º- Determinación de la glucemia capilar 2 horas después de haber comenzado a tomar los 75 gramos de glucosa.

ENTREVISTA

Introducción inicial

En los primeros minutos de la entrevista se intentará convencer al participante de que:

- ?? Se trata de un programa de salud importante de ámbito regional
- ?? El programa está respaldado por una institución de la máxima reputación
- ?? Su participación es vital para el éxito del programa

Información para los entrevistadores

Responda a cualquier pregunta de forma amable y profesional, aclarando cualquier duda que se plantee. Cuanto mejor conozca el estudio más seguro se sentirá de sus respuestas y mejores serán sus explicaciones.

Cómo hacer las preguntas

El cuestionario ha sido diseñado para obtener información precisa y completa sobre el participante. Para obtener dicha información las preguntas deben hacerse de manera uniforme, siempre de la misma forma.

Se recomienda que antes de la primera encuesta real, haga al menos 10 entrevistas de prueba, para llegar a conocer el cuestionario. Durante las sesiones de entrenamiento se entrevistarán entre sí los futuros entrevistadores.

El entrevistador no debe dirigir al entrevistado hacia una respuesta determinada.

Ante un “no sé” el entrevistador debe intentar siempre forzar una respuesta. Así se da tiempo al participante para que recapacite de si realmente no sabe la respuesta o no la ha pensado suficientemente.

Tipos de preguntas

La entrevista incluye dos tipos de preguntas:

- a) Cerradas o precodificadas: con respuesta predeterminada en categorías para que el entrevistado escoja una.

Ejemplo:

¿En su tiempo libre realiza usted habitualmente ejercicio físico al menos una vez por semana?

sí 1no 2ns, nr 9

b) Abiertas: Que obligan al entrevistado a expresar la respuesta con sus propias palabras, y se transcriben de forma literal.

Ejemplo:

¿Qué tipo de ejercicio físico practica?.....

Orden de las preguntas

A menos que se especifique otra cosa en el cuestionario, el entrevistador hará las preguntas en el orden que se establece. Las instrucciones especiales le ayudarán a saber cuál es la pregunta adecuada en cada momento.

A veces encontrará preguntas que han sido ya contestadas o que suenan parecido a otras ya hechas. Estas preguntas no deben omitirse. Están hechas a propósito.

Corrección de la entrevista

La información obtenida debe quedar registrada adecuadamente por los codificadores y personal del estudio. Use un lapicero para que sea posible corregir las respuestas erróneas.

Es muy importante corregir la entrevista inmediatamente después de haberla finalizado, para que sus notas y escritura sean legibles para su codificación posterior. Cambie las abreviaturas en palabras completas y repáselas con bolígrafo.

Notas del entrevistador

Esta sección, situada al final del cuestionario, puede ser usada para refrescar la memoria sobre una entrevista o situación particular en caso de que fuera necesario volver a contactar con el entrevistado. Asimismo informará sobre la fiabilidad que nos merecen las respuestas del entrevistado.

Aunque se trata de una posibilidad remota, el entrevistado tiene derecho a ver sus respuestas una vez completada la entrevista.

Equipo para la entrevista

Las cosas que "siempre" debe llevar con usted para hacer la entrevista:

1. El cuestionario.
2. El manual de instrucciones.
3. Un lapicero, un bolígrafo y un borrador.

Preguntas del cuestionario1) Criterios de no inclusión en el estudio:

Las respuestas que suponen la no inclusión del sujeto en el estudio llevan escrito detrás del nº de codificación que le corresponde, la palabra **no incluir** entre paréntesis. Simplemente con responder positivamente a una de las preguntas, el sujeto queda no incluido en el estudio.

Ejemplo:

¿Tiene usted alguna hernia en el abdomen?

Sí 1 (No incluir) no 2 ns, nr 9

Si el sujeto responde sí, queda no incluido en el estudio. Sin embargo se recogerán todos los datos del cuestionario, con la excepción del test de la sobrecarga oral a la glucosa, que en estos sujetos no se realizará.

¡¡Ojo!! con la pregunta nº6, relativa a la diabetes, ya que el ser diabético no excluye a un sujeto del estudio. Sólo se excluyen los *diabéticos juveniles* (consideraremos así los diagnosticados antes de los 35 años) y los que estén en *tratamiento con insulina*.

2) Preguntas previas a la extracción venosa

Las 2 primeras preguntas de este apartado, en caso de que el sujeto respondiera afirmativamente, obligan a posponer la extracción para otro día, al igual que si el sujeto responde que ha hecho un ayuno inferior a 12 horas. En este caso en las respuestas entre paréntesis aparecerá la palabra **posponer**.

Ejemplo:

¿ Ha presentado usted alguna enfermedad leve (como catarro, diarrea, vómitos, etc....) en la última semana?

sí 1(Posponer) no 2 ns, nr 9

En el caso de que haya que posponer la extracción para otro día, se realizará no obstante la SOG, la entrevista y la exploración física y se anotará en el cuestionario la posible fecha de extracción.

En la parte inferior de la página se especificará si la extracción ha sido realizada o no, y en este último caso, cual ha sido la razón. Asimismo, si ha existido algún problema tanto con la extracción como con el manejo de la muestra, habrá de ser registrado.

En la página existe un apartado para registrar el resultado de HbA1C, determinada por inmunoanálisis, con parte de la sangre venosa extraída.

3) Condiciones previas a la TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA (TOG):

Existen 3 casos, en los que no se realizará la TOG, y que vienen especificados en el cuestionario (se explicarán cuando se describa la Prueba). Sin embargo en todos los sujetos se determinará **glucemia capilar basal**.

Si la TOG se realiza, es imprescindible apuntar la **hora** en que el sujeto comenzó a tomar la glucosa y la hora a la cual se volvió a determinar la glucemia capilar tras la sobrecarga.

En esta página existe asimismo un apartado para registrar HbA1c determinada por inmunoanálisis, utilizando sangre capilar.

En caso de que la sobrecarga no se pueda realizar, o si han aparecido efectos secundarios o cualquier otro problema, quedará registrado.

4) Datos demográficos

Se considera como hábitat urbano las poblaciones de más de 5.000 habitantes, y como rural las poblaciones con 5.000 habitantes ó menos.

5) Clase social

Para la medición de la clase social se ha utilizado el formulario y la clasificación propuesta por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología, elaborado en Diciembre de 1994.

En el caso de amas de casa, las preguntas relativas al trabajo que realizan, se referirán al cabeza de familia (entendiendo como tal, la persona que más ingresos aporta al núcleo familiar).

6) Antecedentes familiares

7) Cambios de peso

8) Hábitos:

A.- Alcohol

B.- Tabaco

Ambos cuestionarios contienen instrucciones para saltar preguntas dependiendo de las respuestas dadas por el entrevistado.

C.- Otras sustancias estimulantes y/o tranquilizantes

En este apartado el entrevistador deberá tener especial cuidado para intentar conseguir que el sujeto sea sincero respecto a la posible toma de alguna "droga", palabra que habrá que intentar evitar usar.

D.- Actividad física

Para la cumplimentación del cuestionario se tendrá en cuenta las siguientes definiciones:

?? Tiempo libre: Actividad desarrollada habitualmente por la población en el tiempo libre, y que comprende actividades escolares, juegos y otras actividades de ocio, relaciones con los amigos y familiares, etc.

?? Actividad principal: Actividad laboral, trabajo doméstico o la asistencia a centros de formación, realizadas por la población cuya situación laboral es "trabaja", "sus labores" o "estudiante".

?? Categoría de actividad física: Media de las respuestas para tiempo libre y actividad principal, calculada por el entrevistador; y redondeada al número superior.

9) Anamnesis personal

A.- Diabetes mellitus

B.- Hipertensión arterial

C.- Colesterolemia

D.- Enfermedades Cardiovasculares

E.- Otras enfermedades

Al igual que con los hábitos, el cuestionario contiene las instrucciones precisas para pasar de un apartado a otro, según las respuestas del sujeto.

F.- Sólo para mujeres.

Si la mujer no recuerda con exactitud la fecha de la última regla, bastará con que notifique el mes y/o el año.

10) Fármacos

El entrevistador tomará nota de los medicamentos que el sujeto tome habitualmente (no de los que esté tomando de forma ocasional, por ejemplo para un catarr, etc...).

Sería conveniente que el entrevistado llevara las cajas de los fármacos, para evitar errores con los nombres.

En una fase **posterior**, se codificarán. No durante la entrevista.

11) Exploración física

A.- Antropometría

Durante la exploración se registrará: Peso, talla, cintura (mínimo), cintura (ombligo), cadera (máximo), circunferencia del muslo y diámetro sagital abdominal.

Los cálculos para determinar el índice de masa corporal (IMC), el cociente Cintura (CI)/Cadera (Ca), el índice de diámetro abdominal (IDA) y el índice de conicidad (IC) se realizarán **posteriormente** al analizar las bases de datos.

B.- Presión arterial

C.- Hallazgos llamativos en la exploración física:

Se registrarán aquellas cosas que el examinador considere que puedan ser de importancia a la hora de analizar los datos del sujeto (por ejemplo, que le falte un miembro...).

12) Notas del entrevistador

Recordando el registro de la determinación de glucemia capilar 2 horas después de la sobrecarga: Se anotará el resultado en la pagina 5 del cuestionario, en donde se registran todos los aspectos relativos a la sobrecarga.

CODIFICACIÓN DE DATOS

Todas las hojas del cuestionario y de recogida de datos llevan en el encabezamiento la **fecha y código individual** de cada participante.

Ejemplo:

FECHA
 Día mes año

Día: Desde 1 a 31

Mes: Desde 1 a 12

Año: 00, 01, 02, etc...

Código individual

Consta de 6 dígitos, se encuentra incluido en la base de datos de contactos.

Código de los entrevistadores y examinadores

consta de 3 dígitos

En el primer dígito aparecerá el código del centro.

Los otros dos dígitos los asignará el Centro Coordinador de forma correlativa, según se vayan incorporando los distintos entrevistadores y examinadores: 00 a 99.

Población y provincia de nacimiento

Se codificará con los 5 dígitos correspondientes al código de correos completo, con el fin de poder agrupar con más facilidad a los pacientes según su lugar exacto de nacimiento (no sólo la provincia).

Hábitat

Se codificará de la siguiente forma:

Hábitat urbano: Población con más de 5.000 habitantes

Hábitat rural: Población con 5.000 habitantes o menos

Clase social

La última pregunta (nº 7), relativa a la clase social, clasifica a los sujetos en 8 subgrupos, siendo su significado, el siguiente:

I . 1: Directivos de la administración pública y de empresas de 10 o más asalariados.

Profesiones asociadas a titulaciones de 2^o y 3^{er} ciclo universitario.

- II 2: Directivos de empresas con menos de 10 asalariados.**
Profesiones asociadas a una titulación de 1^{er} ciclo universitario.
Técnicos y profesionales de apoyo.
Artistas y deportistas.
- IIIa 3:** Empleados de tipo administrativo y profesionales de apoyo a la gestión administrativa y financiera.
Trabajadores de los servicios personales y de seguridad.
- IIIb 4:** Trabajadores por cuenta propia.
- IIIc 5:** Supervisores de trabajadores manuales.
- IVa 6:** Trabajadores manuales cualificados.
- IVb 7:** Trabajadores manuales semicalificados.
- V 8:** Trabajadores no cualificados.

Fármacos

En una fase posterior a la realización de la entrevista, se clasificarán y codificarán los fármacos según grupos terapéuticos, código nacional y código de los medicamentos.

Codificación de parámetros biológicos

Los parámetros físicos y bioquímicos tendrán las siguientes unidades de medida y número de dígitos:

VARIABLE	UNIDAD	Nº DE DÍGITOS
Glucemia capilar	mg/dl	3
HbA1C	%	3
Peso	Kg	4
Talla	cm	3
Cintura (mínimo)	cm	3
Cintura (omblogo)	cm	3
Cadera	cm	3
Cintura (supino)	cm	3
Muslo	cm	3
DSA	cm	3
IMC	Kg/m ²	2
Ci (m) / Ca	-	2
Ci (o) / Ca	-	2
IDA	-	3
IC	-	3

II. EXAMEN FÍSICO

1) ANTROPOMETRÍA

INTRODUCCIÓN

Las mediciones que se realizarán son las siguientes :

- ~~///~~ Peso
- ~~///~~ Talla
- ~~///~~ Longitud y circunferencia del brazo
- ~~///~~ Cintura (mínimo)
- ~~///~~ Cintura (ombigo)
- ~~///~~ Cadera (máximo)
- ~~///~~ Circunferencia del muslo
- ~~///~~ Diámetro sagital abdominal (DSA)

Posteriormente, en base a estas mediciones, se calcularán los siguientes **índices**:

- ~~///~~ Índice de masa corporal (IMC)
- ~~///~~ Cociente cintura/cadera (Ci/Ca)
- ~~///~~ Índice de diámetro abdominal (IDA)
- ~~///~~ Índice de conicidad (IC)

MATERIAL NECESARIO PARA ANTROPOMETRÍA

- 1) Cinta métrica que pueda montarse en la pared o tallímetro rígido incorporado a la báscula.
- 2) Escuadra con un ángulo recto (si tiene tallímetro rígido, no es necesaria).
- 3) Báscula calibrada.
- 4) Cinta métrica de tela.
- 5) Compás abdominal de Holtain-Kahn para DSA
- 6) Camilla o mesa de exploraciones.
- 7) Un bolígrafo o rotulador para marcar el brazo, pierna y abdomen (que sea fácil de borrar) y para anotar los datos.
- 8) La hoja de recogida de datos.**

TAREAS A REALIZAR POR EL ANTROPOMETRISTA

El antropometrista seguirá los siguientes pasos :

- 1) Pedirá descalzarse al participante y le determinará la talla según las instrucciones pertinentes.
- 2) Después pedirá al participante que se despoje de la ropa de abrigo (bata, jersey, etc.) y que vacíe los bolsillos del pantalón o falda de objetos pesados, monedas, cartera, etc y le pesará según las instrucciones pertinentes.
- 3) Invitará al participante a calzarse.
- 4) Pedirá al participante que se despoje de prendas gruesas para medir cintura y cadera. Se harán las mediciones según indicaciones del manual.
- 5) Se le pedirá al sujeto que se descubra de cintura para abajo (quedándose con ropa interior y medias siempre que éstas no produzcan compresión), proporcionándole una bata o sábana para cubrirse.
- 6) A continuación, se le pedirá que suba a la camilla y se precederá a la medición del DSA, según las instrucciones del manual.**
- 7) Asimismo se medirá la circunferencia del muslo.**
- 8) Una vez el brazo derecho al descubierto, se medirá su longitud y su circunferencia.
- 9) A continuación, se anotará en la hoja de recogida de datos las medidas correspondientes y el tamaño del brazalete que corresponda para la medición de la presión arterial.
- 10) Apuntará su código de identificación y entregará el cuestionario al examinador de la presión arterial.

INSTRUCCIONES PARA LAS MEDICIONES

a) Medida de la talla

La talla de los sujetos se medirá con una cinta métrica pegada a la pared de tal forma que el valor cero coincida con el nivel del suelo, y con una escuadra de plástico de ángulo recto.

Uno de los bordes del ángulo recto se apoyará firmemente sobre la cabeza del participante, mientras que el borde vertical estará en contacto con la cinta métrica para indicar la talla del sujeto.

El participante deberá estar en posición erecta, sin calzado (puede llevar calcetines o medias solamente), con la vista horizontal, la parte trasera de las rodillas apoyándose en la pared, y los talones en contacto firme con el suelo.

La talla debe registrarse al cm más cercano.

Situaciones especiales:

- ?? Cuando el sujeto no pueda estar en bipedestación, se intentará medir al sujeto acostado sobre la cama en posición de decúbito supino
- ?? Si el sujeto no acepta o existen dificultades para una medición correcta se anotará en el apartado de observaciones la causa y tipo de problema encontrado.

b) Medida de peso

El peso debe medirse con una báscula de precisión correctamente calibrada.

El sujeto no debe llevar calzado alguno ni vestir ropa gruesa en el momento de la medida; Debe anotarse cualquier prenda que sea atípicamente gruesa o pesada si el participante no puede o no quiere prescindir de ella.

El sujeto debe estar de cara al examinador y sin mirar la báscula.

El peso debe registrarse ajustándose al primer decimal más cercano.

Situaciones especiales:

- ?? Los sujetos con prótesis en las extremidades, deben pesarse con ellas puestas.
- ?? Las mujeres con prótesis mamarias se pesarán sin quitárselas.
- ?? Los sujetos con problemas de equilibrio o inestables, se pesarán de pie siendo sujetados levemente.

?? **Los sujetos con silla de ruedas o incapaces de andar no se pesarán y se codificarán como 999.**

c) Medida de la longitud y circunferencia del brazo

Se realizará sobre el brazo **derecho** del participante siempre que fuera posible.

Con el antebrazo del participante flexionado 90 grados y descansando sobre el abdomen, el examinador extenderá la cinta métrica con el valor cero situado en el acromion (la punta lateral del conjunto de huesos del hombro), hasta el olécranon (el extremo sobresaliente del codo).

Se registrará esta longitud al cm más próximo.

El punto medio de esta longitud debe marcarse levemente en la parte dorsal (posterior) del brazo (con un bolígrafo o rotulador que pueda borrarse luego).

A continuación, el sujeto puede bajar el antebrazo, colgando libremente a lo largo del cuerpo.

La circunferencia del brazo, se medirá ajustando la cinta métrica horizontalmente en el punto medio de la longitud del brazo, que fue marcada previamente. (El tejido del brazo no debe presentar arrugas al aplicar la cinta métrica).

Después de comprobar que la cinta métrica se halla en el punto medio y en posición horizontal, se registrará el valor de la circunferencia del brazo al cm más próximo.

En base a la circunferencia del brazo, se **seleccionará el brazalete** a usar para medir la presión arterial, según la tabla siguiente:

Circunferencia brazo	Anchura bolsa neumática
Hasta 24 cm.....	9 cm
25 – 34 cm.....	12 cm
35 o más cm.....	15 cm

En las medidas límite, será preciso probar con dos manguitos y elegir uno u otro en función de la longitud del brazo; En caso de duda elegir el más grande.

d) Medida de las circunferencias de cintura y cadera

1. Cintura (mínimo)

El observador pedirá al participante que se levante la ropa a nivel de la cintura (puede dejarse la camiseta o camión, pero no fajas u otras prendas gruesas y

apretadas sobre el abdomen) y que respire normalmente “sin meter tripa”. Asegurarse de no medir sobre un cinturón o sobre la cintura de pantalones o faldas.

La medición se realiza entre la 10ª costilla y la cresta ilíaca (aproximadamente 2 cm por encima del ombligo).

Se medirá con la cinta métrica la circunferencia abdominal situada de forma paralela al suelo, sin oprimir excesivamente.

La medida debe ser la mínima posible y se registrará al cm más próximo.

2. Cintura (ombligo)

La cinta métrica se situará en este caso a la altura del **ombligo**, fijándose que el ombligo puede estar más bajo de lo esperado en algunas mujeres.

Se medirá la circunferencia abdominal, situando la cinta de forma paralela al suelo.

Aplicar la suficiente presión sobre el ombligo para que la cinta presione la bata del sujeto, pero sin oprimir la cintura.

Se registrará al cm más próximo.

3. Cadera

Posteriormente se palpará la zona de máxima protusión ósea a nivel de ambas caderas.

Se procederá a medir la circunferencia a este nivel con la cinta métrica paralela al suelo, sin arrugas.

La medida debe ser la **máxima** posible y se registrará al cm más próximo.

Situaciones especiales:

?? En el caso de extrema obesidad, en los que el ombligo cae por debajo del hueso púbico, se medirá la máxima circunferencia, caiga donde caiga.

e) Mediciones en supino

El sujeto se colocará en posición de supino sobre una camilla o mesa de exploraciones. Las rodillas y caderas estarán situadas en posición de reposo (no flexionadas), y las manos descansarán bajo el pecho.

Se palpará la cresta ilíaca a ambos lados, izquierdo y derecho.

Se marcará con un bolígrafo:

- ✍️ parte anterior del abdomen (en la línea media a nivel de las crestas ilíacas)
- ✍️ cintura natural (a mitad de camino entre la cresta ilíaca y el reborde costal, a nivel de la línea medio-axilar izquierda y derecha)
- ✍️ parte anterior del muslo (a mitad de camino entre la cresta inguinal lateral y rodilla).

1. Cintura:

Colocar la cinta métrica alrededor de la cintura, utilizando como guía las marcas que se han realizado previamente.

No deben existir arrugas en la cinta. Asegurarse de que la cinta está tocando la piel, pero no comprimiendo los tejidos.

Se leerá al cm más próximo.

2. Muslo:

La medición se realizará sobre la parte media del muslo derecho, siguiendo como guía la marca realizada previamente.

Se colocará la cinta métrica a ese nivel y se medirá la circunferencia del muslo.

Se leerá al cm más próximo.

3. Diámetro Sagital Abdominal:

Se deslizará el brazo superior del compás hasta su altura máxima.

El participante incorporará levemente el tronco, colocándose el brazo inferior del compás bajo la parte inferior de la espalda.

Los brazos del compás deben estar perpendiculares al eje mayor del cuerpo, no oblicuos.

Tras ajustar la posición del compás, se deslizará su brazo superior, hasta que se sitúe aproximadamente 2 cm. directamente sobre la masa abdominal anterior.

Se indicará al sujeto que inspire y espire suavemente y después que descansa, momento en el que se deslizará el brazo superior del compás hasta que entre en contacto con la piel del abdomen, pero sin comprimirla.

Confirme que está situado en la vertical.

Lea la medida en la escala en centímetros, al cm más próximo.

Precauciones:

?? Si la espalda no contacta con la camilla, se colocará una toalla o cojín bajo el brazo inferior del compás, ya que de otra forma saldría un valor mayor del que realmente le corresponde.

CÁLCULO DE ÍNDICES

1) Índice de masa corporal (IMC):

El cálculo se realizará mediante la fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso (Kg)} / \text{talla}^2 (\text{m}^2)$$

2) Cociente cintura/cadera (Ci/Ca):

Se realizarán 2 cálculos:

$$\text{Ci mínimo (cm)} / \text{Ca (cm)}$$

$$\text{Ci ombligo (cm)} / \text{Ca (cm)}$$

3) Índice diámetro abdominal (IDA):

Se calculará mediante la fórmula:

$$\text{IDA} = \text{DSA (cm)} / \text{Ci muslo (cm)}$$

4) Índice de conicidad (IC):

Se calculará mediante la fórmula:

$$\text{IC} = \frac{\text{cintura (m)}}{0,109 \sqrt{\frac{\text{peso (Kg)}}{\text{altura (m)}}}}$$

Significado del IC:

- ?? Este nuevo índice se basa en la idea de que las personas acumulan grasa alrededor de su cintura, de forma que su cuerpo cambia desde la forma de un cilindro hasta un doble cono (dos conos con una base común a la altura de la cintura).
- ?? No tiene unidades, y el rango oscila entre 1,00 (cilindro perfecto) y 1,73 (doble cono perfecto).
- ?? Por ejemplo: Un IC de 1,25 significa que una persona presenta una circunferencia de cintura que es 1,25 veces mayor que la circunferencia del cilindro que se generaría a partir de su peso y su talla.
- ?? La ventaja sobre otros índices que valoran la obesidad central es que los valores del denominador pueden ser pretabulados en rangos de normalidad para una determinada relación peso/talla. Así la conicidad de determinada cintura puede ser evaluada rápidamente con una simple división.

2) PRESIÓN ARTERIAL

PASOS A REALIZAR POR EL EXAMINADOR DE LA PRESIÓN ARTERIAL

- 1) Antes de comenzar la medición, el participante permanecerá sentado al menos 5 minutos con el brazalete elegido colocado en el brazo derecho (evidentemente este tiempo puede ser empleado para completar partes inacabadas de la entrevista).
- 2) Se medirá el pulso y la presión arterial según las instrucciones pertinentes.
- 3) Se apuntará el código de examinador.

MATERIAL NECESARIO PARA LA MEDICIÓN DE LA PRESION ARTERIAL

- 1) Esfigmomanómetro de mesa de mercurio calibrado.
- 2) Equipo de brazaletes, en concreto con bolsas hinchables de 9, 12 y 15 cm de anchura.
- 3) Bulbo de goma que funcione correctamente. Es recomendable que el examinador utilice siempre el mismo bulbo.
- 4) Estetoscopio, el cual debe estar preparado para auscultar los sonidos de Korotkoff con campana, no con el diafragma.
- 5) Un reloj digital o con segundero para medir el pulso y los intervalos de tiempo que se requieren entre medición y medición.
- 6) Un bolígrafo o rotulador para anotar los datos.
- 7) La hoja de recogida de datos.

MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y PULSO

Esta sección del manual de instrucciones ilustra paso a paso los procedimientos que se requieren para medir la presión arterial.

Medida del pulso

La palpación del pulso en la arteria radial de la muñeca forma parte del procedimiento a seguir para registrar la presión arterial.

Por simplicidad y para ser consistentes, se utiliza el brazo derecho para medir tanto el pulso como la presión arterial.

La medida de pulso tiene tres objetivos:

- 1) Documentar la frecuencia cardíaca en reposo en el momento del examen.
- 2) Detectar irregularidades importantes del ritmo cardíaco que pudieran afectar a la interpretación de las lecturas de presión arterial, y
- 3) Establecer el nivel de presión a la que el manguito tiene que ser hinchado para cada lectura de la presión arterial; Este paso se realiza para evitar la falta de auscultación al presentarse ocasionalmente el "hueco auscultorio" de los sonidos de Korotkoff.

La medición del pulso se realizará con el participante **sentado**, en una postura erecta pero confortable y después de haber estado al menos 30 minutos sin realizar ejercicio físico, sin realizar una comida fuerte, sin fumar y con la vejiga urinaria vacía (debe facilitarse la micción previa).

El pulso radial se palpará durante **30 segundos** exactamente, manteniendo el codo y el antebrazo del participante descansando confortablemente en una mesa u otra superficie plana y lisa a la altura del corazón, y con la palma de la mano mirando hacia arriba.

Se anotará el número de pulsaciones durante 30 segundos. La frecuencia cardíaca (pulsaciones/minuto) se obtendrá multiplicando el número anterior por dos.

En la hoja de recogida de datos debe anotarse además cualquier irregularidad observada durante este período.

A continuación, se coloca el manguito adecuado, según la circunferencia del brazo, aplicándolo firmemente y sin arrugas alrededor del brazo derecho, con la bolsa neumática centrada en el área de la arteria braquial. El borde inferior del manguito, donde están conectados los tubos, debe estar aproximadamente a

unos 2 cm de la flexura del codo, dejando libre la fosita cubital. De los tubos que salen del manguito, el de conexión con el manómetro de mercurio debe estar alejado del cuerpo del sujeto, y el de conexión con el bulbo hinchable debe estar en la posición más cercana al mismo.

Se conectan los tubos al manómetro y el manguito se va hinchando mientras el examinador palpa el pulso radial y va mirando la columna de mercurio.

El **punto de abolición** del pulso se alcanza cuando el pulso deja de palpase. El manguito debe hincharse **20 mmHg** más de ese punto, alcanzándose de este modo el **nivel de inflado máximo**, que será el punto de inflado que deberá alcanzarse en todas las lecturas del mismo examen.

A continuación se desinfla rápidamente el manguito.

Después de esperar **no menos de 30 segundos** se procederá a realizar la **primera medida** de la presión arterial, según las instrucciones que siguen.

*(Nota: Todas las lecturas deben realizarse registrando el **dígito** par más cercano. Toda lectura que coincida exactamente entre dos marcas de la columna de mercurio debe ser registrada con la marca **superior**. Todas las lecturas deben realizarse coincidiendo con el **borde superior** del menisco o superficie redondeada de la columna de mercurio).*

Medida de la presión arterial

Una vez que el manguito y el manómetro están conectados y se ha determinado el nivel de hinchamiento máximo, los pasos a seguir son los siguientes:

- 1) Esperar 30 segundos después de deshinchar completamente el manguito.
- 2) Colocarse el estetoscopio con las piezas óticas mirando hacia delante.
- 3) Aplicar la campana del estetoscopio sobre la arteria braquial que se encuentra en la parte interna del pliegue del codo. El estetoscopio no debe tocar el manguito ni los tubos.
- 4) Cerrar la válvula del bulbo e hinchar el manguito de una forma rápida pero suave, a un ritmo constante, hasta alcanzar el nivel de hinchamiento máximo determinado previamente. Los ojos del observador deben estar situados aproximadamente en la mitad de la escala del manómetro, mirando al nivel de hinchamiento máximo, para evitar el efecto paralaje.
- 5) Abriendo la válvula ligeramente y manteniendo un ritmo constante de deshinchamiento (aproximadamente **2 mm Hg por segundo**), dejar que el manguito vaya deshinchándose, al tiempo que se escuchan y leen los ruidos de Korotkoff, hasta 10 mm Hg por debajo de la lectura diastólica (es

decir, 10 mm Hg por debajo del nivel en el cual se dejan de oír los sonidos regulares).

- 6) El manguito puede deshincharse totalmente abriendo la válvula por completo y puede retirarse el estetoscopio de los oídos, anotando después las lecturas de la presión sistólica y diastólica fase 5 en la hoja de recogida de datos.
- 7) El manguito será desconectado del manómetro y retirado del brazo del participante.
- 8) Elevar pasivamente el brazo derecho del participante por encima de la cabeza durante 15 segundos.
- 9) Bajar el brazo, volver a conectar el manguito y reconectar el manómetro.
- 10) Repetir todo el proceso desde la medida del pulso hasta el paso número 7.

ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G.)

Se realizará siguiendo los Criterios de la Sociedad Española de Cardiología, y se anotarán las posibles anomalías encontradas.

III. PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO

DETERMINACIONES A REALIZAR

En **todos** los sujetos del estudio, así como en el estudio **piloto general**, se determinará:

?? Insulina

?? Colesterol total, HDL-colesterol, Triglicéridos mediante determinación enzimática y LDL-colesterol calculada con la fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL-colesterol} = \text{Colesterol total} - (\text{HDL-colesterol} + \text{Triglicéridos} / 5)$$

Esta fórmula no puede aplicarse si existe quilomicronemia, o si los triglicéridos superan 400 mg / dl o si existe hiperlipemia tipo III.

?? ApoA y ApoB lipoproteína

?? Ácido úrico

?? Glucemia capilar y venosa basal y 2 horas después de Sobrecarga Oral a la Glucosa (SOG).

En el estudio **piloto restringido** se determinará:

?? Las mismas que en el piloto general y además:

?? Proinsulina

?? Leptina

?? Hemoglobina glicosilada A1c.

Dependiendo de los resultados obtenidos en el estudio piloto (tanto el general como el restringido), se decidirá posteriormente la factibilidad de realización de algunas pruebas en el estudio de campo.

CONDICIONES PREANALÍTICAS

Todos los individuos a quienes se vaya a realizar una extracción de sangre para el estudio, deben cumplir las siguientes condiciones:

1. Estar en ayunas de aproximadamente 12 horas (10-14h). Por tanto, la hora límite de la última ingesta será aproximadamente las 20.00 horas del día anterior. Durante el período de ayuno sólo es permisible la ingesta de agua.
2. No haber realizado ejercicio físico intenso durante las 24 horas previas a la extracción.
3. No fumará el día de la extracción.
4. Mantenerse en su dieta habitual.
5. El sujeto no tomará medicamentos, salvo los estrictamente necesarios (ejem. Insulina, digoxina etc.) desde la tarde anterior a la extracción.
6. No haber padecido ninguna enfermedad aguda severa en los tres meses previos (por ejem. Infarto, trombosis, colecistitis, etc.).
7. No haber padecido ningún proceso intercurrente leve en la semana previa (por ejem. catarro, vómitos, diarrea, etc...)

CONDICIONES RELATIVAS A LA EXTRACCIÓN DE SANGRE

1. El individuo debe guardar **ayuno de 12 horas**.
2. Preparación del material necesario para la extracción de sangre:
 - ?? Aguja
 - ?? Soporte extracción
 - ?? Compresor
 - ?? Contenedor para desechar agujas
 - ?? Tubos de extracción:
 - 2 tubos EDTA – K3 de 2,7 ml.
 - 2 tubos EDTA – K3 de 1,8 ml.
 - 4 tubos suero con separador y gelosa de 5 ml.
 - ?? Nevera transportadora.
 - ?? Contenedor para la recogida de orina (1ª orina de la mañana).

La extracción debe realizarse con sistema de vacío.

- Identificación del paciente.
- Desinfectar la zona.
- Proceder a la venopunción.
- Orden de tubos de extracción:
 - 1º tubos suero.
 - 2º tubos con anticoagulantes.
- Mantener presión en la zona de punción

Etiquetado e identificación de las muestras, tubos y contenedor de orina.

Determinación a -15 minutos: Sangre venosa.

?? 1 tubo suero con separador y gelosa de 5 ml.

Determinación a 0 minutos: Sangre venosa.

?? 2 tubos EDTA – K3 de 2,7 ml.

?? 2 tubos EDTA – k3 de 1,8 ml.

?? 2 tubos suero con separador y gelosa de 5 ml.

Determinación a 120 minutos: Sangre venosa.

?? 1 tubo suero con separador y gelosa de 5 ml.

?? Optativamente, se podrá realizar una extracción a los 60 minutos para la determinación de glucemia en sangre venosa. Para ello se utilizará un tubo de suero con separador y gelosa de 5 ml.

?? Etiquetado e identificación de las muestras, tubos y contenedor de orina.

?? Transporte de las muestras.

- Las muestras obtenidas en tubos sin aditivo se centrifugan y se envía el suero junto con el resto.
- Los tubos con aditivos y muestra de orina se envían en nevera refrigerados, lo antes posible.

?? Determinaciones a realizar en el Servicio de Análisis Clínicos.

- HbA1C : tubo EDTA - K3 de 3,5 ml.
- Sistemático de sangre: Tubo EDTA - K3 de 1,5 ml.
- DNA:
 - Tubo EDTA K3 – de 1,5 ml.
 - Tubo EDTA K3 – de 3,5 ml.
- T SOG:
 - Tubo con gelosa y separador de 5 ml (glucemia basal).
 - Tubo con gelosa y separador de 5 ml (glucemia 2 horas).

 - Perfil lipídico: Tubo con gelosa y separador de 5 ml.
 - Perfil básico: Tubo con gelosa y separador de 5 ml.
 - Sistemático de orina y microalbuminuria: Contenedor de orina 100 ml (1ª orina de la mañana).

?? Responsable en el Servicio de Análisis Clínicos: Enrique Casanova. Supervisor de Enfermería. Tef: 91-3303030.

3. Antes de realizar la extracción de sangre es conveniente que el sujeto se mantenga en reposo (sentado) durante un mínimo de 5 minutos.
4. La extracción de sangre debe realizarse con el individuo sentado.
5. Se debe localizar la vena donde se va a hacer la extracción, si es necesario con la ayuda de un torniquete, con la menor presión posible, pero éste no debe mantenerse durante más de 2 minutos. Es recomendable que tras realizar la localización de la vena se suelte el torniquete.
6. Los tubos para la extracción, con las correspondientes etiquetas para cada sujeto, es serán proporcionados desde el Laboratorio Central en Madrid, para facilitar la uniformidad del estudio.

En **sujetos muy reacios a realizarse la extracción de sangre**, no forzarles bajo ninguna circunstancia. Es mejor pasar a otro apartado del estudio (por ejemplo, la entrevista), posteriormente intentar convencerle.

EXTRACCIÓN Y MANEJO DE LAS MUESTRAS

1. Guardar todos los tubos a 4 °C hasta el momento del envío.

Precauciones en el caso de mareo o desvanecimiento de un sujeto

- ?? Mantenerle sentado, inclinar hacia atrás la silla si es necesario o poner su cabeza entre sus rodillas.
- ?? Elevar las piernas del sujeto y esperar.
- ?? Si el sujeto tiene náuseas, proporcionarle una batea.
- ?? Mantener el sujeto inclinado hasta que recupere el color y se sienta mejor.
- ?? Colocar un apósito húmedo en la nuca del sujeto.
- ?? Si el individuo continúa encontrándose mal, tomar la presión arterial y pulso y contacte con un médico.

Precauciones con el manejo de las muestras y agujas

Todas las muestras de sangre deben ser manejadas como si el sujeto padeciera alguna enfermedad transmisible por la sangre, por lo tanto:

- ?? **Las agujas se colocaron en recipientes para material fungible.**
- ?? **Evitar el contacto con el plasma. Deben usarse guantes dobles durante el manejo de las muestras.**
- ?? **Si el encargado de la extracción sufre algún pinchazo accidental, deberá lavarse con agua y jabón y notificarlo.**

1. Tolerancia oral a la glucosa

Se realizará de acuerdo a los criterios de la OMS (*Expert Committee on Diabetes Mellitus, WHO Technical report series report series 646.pp1-80 Geneva 1980*). Se hacen dos determinaciones previas a la ingestión de glucosa - 15 minutos, 0 minutos y después de la ingestión de 75 gramos de glucosa se medirá otra vez a los 60 minutos (de forma optativa) y a los 120 minutos.

En resumen:

- Una muestra de sangre a - 15 minutos
- Una muestra de sangre a 0 minutos
- Toma de glucomedics- 75 bebida que contiene 75 gramos de glucosa, y obtención de una muestra de sangre a los 60 minutos y 120 minutos después de haber comenzado a tomar la bebida azucarada.

Condiciones del sujeto:

- ~~///~~ Los sujetos deberán haber realizado ayuno durante 12 horas (entre 10 y 14) previas a la determinación de glucemia basal (sólo se permitirá la ingesta de agua).
- ~~///~~ Si el sujeto no ha realizado el ayuno adecuadamente, se obtendrá una muestra de glucemia capilar, que será considerada como glucemia al azar (no como una glucemia basal), y **NO** se realizará la sobrecarga.
- ~~///~~ **NO** se realizará la sobrecarga a los sujetos que presenten una glucemia basal mayor de 140 mg/dl.
- ~~///~~ **NO** se realizará la sobrecarga a los sujetos diabéticos (en éste caso sólo se determinará la glucemia basal).

~~///~~ Material especial para determinar la glucosa capilar:

- Glucometer Elite
- Tiras reactivas para Glucometer Elite
- Lancetas

~~///~~ Material de control, chequeo y limpieza del Glucometer:

- Tiras de código
- Gasas
- Agua oxigenada

Metodología

A- *Determinación de glucemia capilar con Glucometer Elite*

- ?? Calibración: Inserte la tira de código completamente en la ranura para las tiras reactivas. Oirá dos sonidos cortos y aparecerá en pantalla un F* (* = número impreso en el envase de las tiras en uso).
- ?? Inicio del análisis: Introduzca la tira reactiva en la ranura del instrumento (manteniendo el área reactiva dentro del envoltorio, con el contacto de los dedos con la misma).
- ?? Toma de la muestra de sangre: Realizar un masaje en el dedo a pinchar (elegir un dedo con el pulpejo suave, es decir con la mínima callosidad). Aplicar clorhexidina acuosa con algodón (si se aplica alcohol, esperar a que

se seque, para evitar hemodilución). Puncionar con la lanceta sobre la parte externa del pulpejo del dedo. Retirar la primera gota de sangre con un algodón. Continuar dando masaje al dedo para que continúa saliendo sangre.

- ?? Análisis: Contacte el extremo de la tira con una gota de sangre. La muestra se absorbe por capilaridad y el análisis se inicia de forma automática.
- ?? Resultado: El resultado de la glucemia aparecerá en la pantalla un minuto después de haber depositado la sangre.
- ?? Limpieza de zona de punción: Se realizará mediante aplicación de clorhexidina o alcohol con algodón.

B- Administración de Glucomedics-75

- ?? El test comienza en el momento en que el sujeto empieza a tomar la bebida azucarada.
- ?? Se anotará la hora en que el participante comienza a tomar la Glucomedics-75.
- ?? El tiempo que se tarda en beberla es aproximadamente 10 minutos o menos.
- ?? La toma debe hacerse delante del examinador.
- ?? Si el sujeto no se toma toda la bebida, se anotará en el apartado Problemas.
- ?? Si el participante toma menos de la mitad de la bebida, se cancelará el test, y no se determinará la glucemia capilar a las 2 horas.

C- Determinación de glucemia capilar 2 horas tras sobrecarga

- ?? La determinación se realizará 2 horas después de haber comenzado a tomar la bebida azucarada.
- ?? Se anotará la hora en que se realiza la determinación.
- ?? La determinación se realizará siguiendo los mismos pasos explicados en el apartado A.

Efectos secundarios

- ☞ Aunque es poco probable que aparezcan efectos secundarios, habrá que informar al sujeto de la remota posibilidad de que ocurran.
- ☞ Estos efectos son: Náuseas, vómitos, sensación de distensión abdominal, etc. Son efectos leves y transitorios.
- ☞ Los efectos secundarios se registrarán en el apartado correspondiente del cuestionario.

TRANSPORTE DE LAS MUESTRAS

- 1.- Las muestras se enviarán al Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico San Carlos de acuerdo al diagrama de rutas.
- 2.- Las muestras se organizarán en gradillas que se introducirán en neveras con hielo.
- 3.- Los envíos se acompañarán con un listado de los sujetos con sus códigos.

ELECCIÓN DE LA TÉCNICA DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN Y ELABORACIÓN DEL INSTRUMENTO

A la muestra seleccionada y que dé su consentimiento informado para entrar en el estudio, se le administra el cuestionario estandarizado adaptado del protocolo OMS-MONICA, se realiza una valoración clínica y se le extraen muestras de sangre para las determinaciones analíticas.

El cuestionario nos proporciona la información de variables demográficos y hábitos de vida, que forman parte de los factores de riesgo. La exploración clínica nos da el diagnóstico de enfermedad cardiovascular y otras patologías. Las determinaciones bioquímicas nos completan la información sobre diabetes, intolerancia a la glucosa, insulino resistencia y otros factores de riesgo cardiovascular.

CONSIDERACIONES ETICAS

Se pedirá consentimiento informado previo a la realización del estudio transversal. Se respetarán las normas de la Declaración de Helsinki. Se mantendrá la confidencialidad de los datos de acuerdo a la ley de protección de datos (Ley orgánica 5/92 de 29 de octubre sobre la regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal, BOE 30 de Octubre de 1992), modificada por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica).

8.3 Anexo 3: Tablas de cálculo de riesgo cardiovascular