

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN - MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

**Asociación entre síndrome metabólico e insulinoresistencia en trabajadores
del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Octubre – Diciembre 2014.
Managua, Nicaragua.**

AUTOR: Karla de los Ángeles Blanco Orozco.

Residente III año de Medicina Interna

TUTOR: Ulises López Fúnez

Internista

Managua, 26 de Febrero del 2015.

I

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a mi Dios quién supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.

Para mis padres por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos difíciles, y por ayudarme con los recursos necesarios para estudiar. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi carácter, mi empeño, mi perseverancia, mi coraje para conseguir mis objetivos.

A mi familia en general por estar siempre presentes, acompañándome para poderme realizar.

A mis hermanos, que me han brindado su apoyo incondicional en todo momento.

A mi esposo quien ha sido y es mi motivación, inspiración y felicidad.

II

AGRADECIMIENTO

El presente trabajo de tesis primeramente me gustaría agradecerle a ti Dios por bendecirme para llegar hasta donde he llegado, porque hiciste realidad este sueño anhelado.

A mi familia en general, por apoyo incondicional.

A mi esposo que me brindó su apoyo en todo momento

A mi tutor de tesis, Dr. Ulises López Fúnez por su esfuerzo y dedicación, quien con sus conocimientos, su experiencia, su paciencia y su motivación ha logrado en mí que pueda terminar mi estudio con éxito y haya obtenido un aprendizaje de este proyecto.

También me gustaría agradecer a mis profesores durante toda mi carrera profesional porque todos han aportado con un granito de arena a mi formación.

Al CDNR, en especial a la ingeniera Consuelo Vega Reyes y a la Licenciada Zoila Argeñal quienes brindaron su apoyo facilitando las pruebas especiales de insulina sérica, hemoglobina glucosilada y fibrinógeno, permitiendo así la realización del estudio, promoviendo de esta manera el desarrollo investigativo.

Al jefe del laboratorio del hospital Roberto Calderón por su apoyo en nuestro estudio

A los trabajadores del Hospital escuela Roberto Calderón G. que participaron en el estudio.

A mis compañeros residentes de tercer año, quienes me apoyaron en los momentos de dificultades durante la realización de este estudio.

OPINION DEL TUTOR

El síndrome metabólico es un problema de salud pública dado que es la base para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y de diabetes mellitus, dichos trastornos ha aumentado exponencialmente en nuestra población. Por lo cual se hace pertinente la intervención oportuna con un fin preventivo así como su diagnóstico.

Se ha evidenciado que el síndrome metabólico causa una alteración generalizada a nivel de diferentes órganos, siendo la insulinoresistencia el pilar de su desarrollo desde el punto de vista fisiopatológico.

En el presente trabajo del Dra. Karla Blanco, se encontró una asociación entre síndrome metabólico e insulinoresistencia en los trabajadores del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, con evidencia de que de los componentes del Síndrome Metabólico el índice de masa corporal y el perímetro abdominal son componentes esenciales en conjunto a insulinoresistencia para el desarrollo de este síndrome, además de la detección de marcadores temprano como son el fibrinógeno.

Por lo cual este estudio hace una importante contribución para el abordaje oportuno de pacientes aparentemente sanos pero que ya presentan alteraciones metabólicas tempranas y en los cuales se puede intervenir de forma futura y así prevención de enfermedades cardiovasculares y Diabetes Mellitus que hasta el día de hoy son causantes de alta morbimortalidad en nuestra población.

Dr. Ulises López Funes

Médico Internista

CONTENIDO

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
ANTECEDENTES	8
JUSTIFICACIÓN	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
OBJETIVOS	13
MARCO TEÓRICO.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	30
RESULTADOS.....	35
DISCUSION	37
CONCLUSIÓN	42
RECOMENDACIONES	43
ANEXO.....	44
BIBLIOGRAFIA	58

RESUMEN

Con el objetivo de determinar la asociación entre Síndrome Metabólico e Insulinoresistencia en trabajadores de Hospital Roberto Calderón G. se realizó un estudio analítico de corte transversal con una plantilla de 790 trabajadores activos, Se evaluaron aleatoriamente 70 trabajadores. Se realizaron toma de medidas antropométricas necesarias para realizar diagnóstico de Síndrome Metabólico. Se les cuantificó en sangre niveles, glucosa, creatinina, TGO, TGP, Colesterol VLDL, LDL, HDL, LDH, triglicéridos y ácido úrico, insulina sérica, fibrinógeno y hemoglobina glucosilada. Se realizaron medidas de tendencia central y desviación estándar. Para evaluar la asociación entre síndrome metabólico e insulinoresistencia se realizó análisis estadístico con prueba de chi cuadrado de Pearson y OR. Encontrándose 47.5 % correspondían al sexo masculino y el 54.3% al sexo femenino en una población de no diabéticos. Se determinó la presencia de SM, en la población estudiada, encontrándose que 30% trabajadores eran portadores de SM, siendo el sexo femenino el más afectado con un 22.8%. De los criterios de SM según IDF, se encontró que 60% de los trabajadores presento un perímetro abdominal anormal, siendo el sexo femenino el más afectado. El 84.3% de la población a estudio presento presión arterial diastólica alterada. En otros marcadores para SM el 41% tenían fibrinógeno elevado, al igual que el 55% de trabajadores cursaron con colesterol VLDL anormal. Se realizó el cálculo de insulinoresistencia según fórmula de HOMA-IR, donde el 82.9% de trabajadores cursaban con resistencia a la insulina, siendo el sexo femenino el más afectado con un 47%. En otros marcadores de SM, se presentó valores más altos de ácido úrico, fibrinógeno, hemoglobina glucosilada y de insulina plasmática en los trabajadores que cursaban con SM que en los que no, de esta forma observándose una tendencia a favor de esta enfermedad. Si bien es cierto el 30% de los trabajadores cursaban con SM y todos estos eran portadores de insulinoresistencia, el 43.9% que cursaba con resistencia a la insulina pero no con SM. Los valores de índice de masa corporal, perímetro abdominal, y de glucosa en ayunas fueron más altos en la población con SM e insulinoresistencia no así en los pacientes que estaban libres de estos trastornos. Por lo tanto se concluye que hay asociación entre síndrome metabólico e insulinoresistencia en los trabajadores de la unidad hospitalaria.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es considerado en la actualidad como una importante forma de evaluar riesgo cardiovascular y diabetes. El extenso número de publicaciones a nivel mundial nos da una idea de la importancia del diagnóstico y practicidad en su aplicación. (1)

Se ha dado varias definiciones de síndrome metabólico a través de los años, pero además de variar en los elementos que le conforman, los valores de los mismos suelen diferir entre clasificaciones e inclusive por sexo y distribución geográfica. En la actualidad se ha tratado de unificar criterios para tener un consenso en su diagnóstico, en la búsqueda de una herramienta útil para evaluar el riesgo cardiovascular y la diabetes mellitus. (1)

Razón por la cual haremos uso de la clasificación de la federación internacional de diabetes, la cual incrementa notablemente el número de pacientes diagnosticados de SM, abordando necesidades clínicas y de investigación. También representa una herramienta diagnóstica asequible e idónea para su aplicación en los distintos grupos de población de todo el mundo, y establece una lista de posibles criterios adicionales que deberían ser incluidos en los estudios epidemiológicos y en otros estudios de investigación que se realicen acerca del síndrome metabólico y su asociación con resistencia a la insulina.

La fisiopatología del SM ha sido cuestionada en su definición. Se ha descrito a la insulinoresistencia como el pilar para el desarrollo de las alteraciones que conforman el mismo, como son el aumento de la presión arterial, elevación de la glicemia de ayunas, aumento de triglicéridos, disminución del colesterol HDL, así como una condición de obesidad abdominal. La relación entre obesidad abdominal e insulinoresistencia ha sugerido a la primera como origen o factor desencadenante del síndrome. (3)

La insulinoresistencia, por sí misma es capaz de producir efectos metabólicos sobre el equilibrio hidroelectrolítico, activar procesos de crecimiento y expresión génica que producen daño orgánico, o bien, afectar procesos de coagulación y reparación, de igual forma un aumento significativo de la morbimortalidad cardiovascular expresada como aterosclerosis, síndromes isquémicos agudos cerebrales, cardiacos o periféricos, así como a otras patologías, que por su coexistencia representan a la vez un problema de salud pública. (3)

ANTECEDENTES

El SM se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, su presencia se ha asociado a un incremento de 5 veces la prevalencia de DM2 y hasta 3 veces de enfermedad cardiovascular. (10)

Reportes de la Organización Mundial de la salud (OMS) establecen que la prevalencia de SM varía entre 1.6 a 15%, pero cuando el índice de masa corporal (IMC) se incrementa a 35 o más, la prevalencia se incrementa hasta el 50%. La prevalencia también se ve modificada directamente por la edad, puesto que está reportado que entre personas de 20 a 29 años 6.7% son los portadores de SM, mientras que en mayores de 60 años es mayor a 43%.4,5.(10)

Estudios en poblaciones latinoamericana han demostrado que Los factores de riesgo causales más frecuentes para SM entre los sujetos con HTA o tratados respecto de los no hipertensos fueron, la hipercolesterolemia ($p < 0,053$), C-HDL < 35 mg/dl en los varones y C-HDL < 45 mg/dl en las mujeres ($p = 0,028$) y la hiperglucemia ($p = 0,033$) Entre los factores de riesgo condicionantes se halló la hipertrigliceridemia ($p = 0,009$) y no se observaron diferencias significativas para el fibrinógeno > 300 mg/dl, Se han destacado los factores de riesgo predisponentes como la obesidad central (OC) ($p = 0,005$) y la hiperinsulinemia ($p = 0,004$). (6)

Niveles de IMC más altos están asociados con riesgos cada vez mayores de la progresión de ascenso de la glucemia y comorbilidades, también indican que el IMC tenía una asociación más fuerte con la transición de normal a prediabetes que de prediabetes a la diabetes mellitus tipo2. (5)

En revisiones, se ha implicado la acumulación de lípidos ectópico en la patogénesis de la insulina resistencia en el músculo y el hígado y han aclarado su papel específico en promover una mayor lipogénesis hepática, enfermedad no alcohólica del hígado graso y la dislipidemia aterogénica. Promoviendo así la aparición de síndrome metabólico y progresión a DM tipo 2. (10)

Se ha establecido que en pacientes con sobrepesos, niveles elevados de ácido úrico, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa y fosfatasa alcalina se asociaron a síndrome metabólico. Estos marcadores bioquímicos podrían ayudar a identificar a los pacientes con SM que están en mayor riesgo de eventos cardiovasculares futuros. Los marcadores mencionados anteriormente parecen

tener una capacidad de diagnóstico en la clasificación las personas obesas dicho síndrome. (2)

Se ha postulado la relación que existe entre insulinoresistencia, hiperglicemia compensadora e hipertensión arterial, dichos desordenes metabólicos que desencadenan incremento de la actividad simpática y adrenal, así mismo esto es una advertencia, del papel importante que desempeña los trastornos metabólicos en la hipertensión arterial que incrementa el riesgo cardiovascular. (7)

La actividad del sistema nervioso aumenta la sensibilidad a la insulina y la síntesis de grasa. De acuerdo con este escenario hay una asociación entre reducción del sistema nervioso parasimpático, ácidos grasos libres plasmáticos elevados, y resistencia a la insulina en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 y por lo tanto al haber una reducción en el tono parasimpático que se produce en la noche predispone a los depósitos de grasa nocturna (8)

La concentración de glucosa en ayunas es una variable con un alto valor predictivo positivo: unos valores entre 110 y 126 mg/dl son altamente predictivos de insulinoresistencia e hiperinsulinismo sin embargo no es un indicador sensible, ya que la mayoría de los insulinoresistentes con hiperinsulinismo tiene una concentración de glucosa en ayunas < 110 mg/dl. (22)

El índice Triglicéridos se ha propuesto como buen discriminante de SM. La simplicidad de su cálculo justifica profundizar su estudio como marcador alternativo de insulinoresistencia. El valor medio del índice TyG fue mayor en el grupo con SM comparado con el grupo sin SM y fue buena su correlación con TG/C-HDL. (15)

JUSTIFICACIÓN

El síndrome metabólico (SM) es la entidad clínica caracterizada por la asociación de varias enfermedades vinculadas fisiopatológicamente a través de la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia cuya expresión clínica puede cambiar con el tiempo, según la magnitud de las mismas, presentando un alto riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular aterosclerótica; y aunque sus componentes y asociaciones han sido descritos desde 1920, es en los últimos años en que se ha realzado su importancia.(1)

Con el reconocimiento de factores de riesgos desencadenante, se ha esperado una reducción de esta enfermedad. Actualmente las cifras de prevalencia de SM vienen en ascenso, razón por la cual es necesaria la identificación de sus determinantes, siendo un factor común la insulinoresistencia de las múltiples complicaciones en todo órgano y sistema.

Cabe señalar que nuestra población a estudio, son trabajadores de una unidad asistencial, donde hay acceso a información sobre salud, disponibilidad de medios diagnóstico, contacto directo con el personal médico y que teóricamente son sanos, por lo tanto se considera que nuestro estudio y sus resultados pueden tener impacto sobre la realidad actual sobre insulinoresistencia y SM que es causante de alta morbilidad , estableciéndose así su importancia pues podrá ser traspolable a otras poblaciones con el objetivo de una detección e intervención temprana para su prevención, ante la identificación precoz de estos trastornos que son precursores de enfermedades que son actualmente un problema de salud pública, no solo en países en vía de desarrollo como el nuestro sino también en desarrollo.

Es de relevancia mencionar que si bien es cierto el SM es un detonante de enfermedad cardiovascular, es un componente fundamental como precursor de DM tipo2, es por eso que también gana importancia este estudio pues estamos evaluando a una población no diabética, permitiendo esto establecer la asociación de riesgo de estos dos trastorno. (21)

Realizaremos por lo tanto la determinación de la prevalencia de SM en trabajadores del hospital escuela Roberto calderón y su asociación con la

insulinoresistencia, así mismo la detección de marcadores que pueden aparecer de forma precoz que permitan un diagnóstico e intervención temprana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la asociación de síndrome metabólico e insulinoresistencia en trabajadores de Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón en el periodo de Octubre – diciembre 2014?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre síndrome metabólico e insulinoresistencia en los trabajadores del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón G. en el periodo de Octubre – Diciembre 2014.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la frecuencia de síndrome metabólico en trabajadores del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón G. en el periodo de Octubre – Diciembre 2014
2. Determinar la frecuencia de insulinoresistencia en los trabajadores del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón G. en el periodo de Octubre – Diciembre 2014.
3. Establecer la asociación entre síndrome metabólico e insulinoresistencia en los trabajadores del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón G. en el periodo de Octubre – Diciembre 2014.

MARCO TEÓRICO

- Epidemiología

La prevalencia del SM varía según factores como género, edad, etnia, pero se ubica entre 15% a 40%, siendo mayor en la población de origen hispano.

Probablemente, los resultados de la prevalencia de SM sean los más llamativos de la Tercera Encuesta Nacional de Salud Americana (NHANES III), además de haber sido el estudio pionero en advertir de la alarmante prevalencia de esta entidad. Para esta encuesta se seleccionó aleatoriamente a americanos no institucionalizados con edades comprendidas entre los 20 y 89 años, y se incluyó finalmente a más de 8.800 sujetos. La prevalencia global de SM fue del 24%, ligeramente superior en los varones (el 24 frente al 23,4%). Aparte de relevantes diferencias interraciales, este estudio demostró que la prevalencia de SM aumenta de forma paralela con la edad y supera el 40% en los mayores de 60 años. Además, los sujetos que tenían SM mostraban mayor prevalencia de cardiopatía isquémica que los diagnosticados de diabetes mellitus (DM) sin SM (el 13,9 frente al 7,5%; $p < 0,001$), pero mucho menor que la de los que presentaban ambas entidades (19,2%). (21)

Análisis subsiguientes del NHANES III han demostrado que el SM se asocia independientemente con los accidentes cerebrovasculares, la microalbuminuria o la insuficiencia renal. Un análisis muy revelador fue el de 1.960 adolescentes con edades comprendidas entre los 12 y 19 años con criterios de SM adaptados para estas edades. En esta muestra se encontró que dos tercios de la población presentaban algún criterio diagnóstico de SM y que la obesidad abdominal o la glucemia basal alterada estaban presentes en cerca del 30%. La prevalencia de SM fue del 9,2% en la muestra, pero en los individuos con un índice de masa corporal superior al percentil 85, la prevalencia superaba el 31%. (21)

De forma consecutiva, cohortes tan relevantes en la prevención cardiovascular como las de los estudios Framingham, WOSCOPS, Women's Health Study o San Antonio Heart Study han evaluado la prevalencia de SM y han encontrado prevalencias similares. Además, han corroborado la importante asociación del SM con la cardiopatía isquémica y DM tipo 2, aportando valores de riesgo relativo para la presencia de alguna complicación cardíaca entre 2 y 3. (20)

Uno de los datos más relevantes, aparte de la relación con la cardiopatía isquémica, ha sido aportado por el seguimiento de las cohortes de los estudios Framingham y WOSCOP. En ambas se demuestra que el SM es un potente predictor de la aparición de DM. Concretamente, el seguimiento durante 6 años de la cohorte del estudio WOSCOPS demostró que, en los sujetos con SM, el riesgo de desarrollar DM es casi cuatro veces superior respecto a los que no tenían SM, especialmente en los sujetos con valores elevados de PCR. (20)

El estudio Whitehall III había publicado sus resultados antes de darse a conocer los criterios diagnósticos diferentes de los del ATP-III y encontró una prevalencia de SM entorno al 12%. Altamente relevante es el hallazgo de que el estatus socioeconómico se relacionaba de forma inversa y potente con la obesidad y la presencia de SM. (21)

Los datos de algunas series asiáticas muestran prevalencias de SM muy discordantes, lo que en parte puede deberse a la falta de acuerdo en la adaptación de los criterios diagnósticos de SM para las diferentes regiones. En una serie de adultos de India¹⁶ se describió una prevalencia del 41%; asimismo, la prevalencia era más alta en las mujeres que en los varones (el 46,5 frente al 36,4%; $p = 0,03$). Esto coincide con los datos de otro estudio transversal realizado en Irán¹⁷, en el que se encontró una mayor prevalencia de SM en las mujeres. La prevalencia global de este estudio fue del 33,7%. Por otra parte, la prevalencia global de SM entre los trabajadores de una empresa japonesa, del 17,3%, es inferior a la encontrada en los estudios anteriores. Esto parece indicar que proponer los mismos criterios diagnósticos de SM para toda Asia sería un error metodológico muy importante y empobrecedor, por lo que se están elaborando criterios diagnósticos de SM adaptados para cada región. (20)

Cuando se analiza la prevalencia de SM en series de estudios de prevención secundaria, es decir, que ya han presentado alguna complicación cardiovascular, se encuentra una prevalencia muy superior. Por ejemplo, el SM estaba presente en el 58% de los pacientes remitidos a una unidad de rehabilitación postinfarto¹⁹. Curiosamente, la prevalencia de SM mostró una relación inversa con la edad, de tal forma que el SM era más prevalente en los pacientes más jóvenes. Ello hace entrever que el SM se asocia con la aparición de complicaciones cardíacas en edades más precoces. El análisis de Corsetti et al²⁰ de 940 pacientes que habían presentado un infarto agudo de miocardio demuestra que el SM constituye la

mejor integración de las variables clínicas de sus pacientes. En otro estudio transversal en el que se incluyó a pacientes remitidos a una unidad de prevención secundaria por haber presentado un síndrome coronario agudo, un accidente cerebrovascular o arteriopatía periférica se encontró una prevalencia de SM del 45%. Además, los sujetos con SM presentaron una mayor carga de aterosclerosis, valorada mediante el grosor de la íntima-media carotídea, el índice tobillo-brazo alterado o la albuminuria. (21)

No existen mayores diferencias sistemáticas en la prevalencia del SM según el sexo cuando se analiza la literatura. En particular, el estudio NHANES, uno de los estudios más numerosos, muestra una prevalencia de 24% en hombres y de 23,4% en mujeres. (21)

En el estudio Framingham la prevalencia fue de 26,8% en hombres y de 16,6% en mujeres.(22)

En mujeres, al producirse la menopausia aumenta la prevalencia del SM, coincidiendo con incrementos de la obesidad central, cambios hacia un perfil lipídico más aterogénico, y aumentos de niveles de glucosa e insulina. (1)

- Concepto de Síndrome Metabólico. Criterios diagnósticos.

El SM se caracteriza por la presencia sucesiva o simultánea en el tiempo de alguna de las siguientes alteraciones: resistencia a la insulina (RI), hiperinsulinemia compensadora, tolerancia anómala a la glucosa o intolerancia hidrocarbonada o diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), dislipidemia aterogénica (incremento de triglicéridos plasmáticos, colesterol VLDL, partículas pequeñas de LDL y/o disminución de HDL), obesidad central o visceral, hipertensión arterial (HTA). (11)

Los criterios cuali y cuantitativos para definir la presencia de SM en un individuo varían según diferentes grupos de trabajo en la comunidad científica internacional. De las definiciones más en uso (OMS, EGIR, ATPIII4, IDF), la propuesta (ATPIII) difiere de las otras dos (OMS / EGIR) por no incluir el binomio RI/hiperinsulinemia, y además destacar la posición central de la obesidad visceral entre los demás criterios . (22)

La definición ATPIII ha sido recientemente modificada, reduciéndose el nivel de glucemia basal requerido a 100 mg/dl (5,6 mmol/l). La American Association of Clinical Endocrinologist (AAACE) ha establecido unos nuevos criterios que podrían considerarse una combinación entre los criterios de las organizaciones ATP III y OMS. La AACE, al igual que la OMS, incluye como criterio diagnóstico la

sobrecarga oral de glucosa, no incluida en la ATPIII por el inconveniente que supone su realización en la práctica clínica (16).

La gran diferencia que existe entre los criterios AACE y los previos, es en primer lugar, que prescinde del número de criterios diagnósticos para poder diagnosticar el SM, y en segundo lugar, la inclusión dentro de los mismos de una serie de factores de riesgo como son la edad avanzada, la pertenencia a un grupo étnico de alto riesgo, el sedentarismo o antecedentes familiares o personales de enfermedad coronaria o DM entre otros, que aunque han demostrado gran contribución al desarrollo de SM, son imprecisos y difíciles de objetivar, con importante variabilidad entre facultativos.(16)

La diversidad de estos criterios, no homologables en todas las poblaciones, ha motivado una crítica severa del propio concepto de SM e incluso cuestionado la idoneidad de su inclusión en la terminología de la práctica clínica. Esta propuesta iconoclasta ha sido rebatida por expertos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF). El debate está abierto, pero el concepto es, en nuestra opinión, válido para el clínico de Atención Primaria o de otras especialidades (Cardiología, Endocrinología, Medicina Interna) por constituir una llamada de alerta sobre la coexistencia "silente" de otros trastornos diferentes al que llevó al paciente a consultarle, sea, por ejemplo, la DM, la Obesidad o la HTA. (16)

La IDF ha planteado nuevos criterios para el diagnóstico del SM, con la intención de establecer unos criterios más racionales y unificadores y que sirvan para comparar prevalencias e impacto del SM, así como establecer áreas de investigación.

La IDF considera por primera vez como requisito, la presencia de obesidad central, y utilizando como medida antropométrica principal el "perímetro de cintura, sencillo de medir en la práctica clínica aunque variable según raza y sexo. Por otro lado, la sobrecarga oral de glucosa deja de ser un criterio necesario, a pesar de ser recomendable para un mejor estudio del sujeto, especificando asimismo una serie de criterios adicionales, que aunque no son necesarios para el diagnóstico, si son interesantes para completar el estudio del individuo.(16)

Los criterios de la IDF son los primeros que incluyen el tratamiento como criterio diagnóstico además de nuevos factores desencadenantes. La inclusión de estos factores adicionales en las investigaciones permitiría más adelante la modificación de la definición de SM y la validación de la nueva definición en diferentes grupos étnicos. 16)

El perímetro de cintura (PC) se incluye como hemos visto en varios criterios diagnósticos de SM. Lo que está por aclarar es la diferencia que existe entre un

PC elevado por incremento de la grasa subcutánea y el secundario a un aumento de la grasa visceral. El incremento de la grasa visceral o intra-abdominal genera la liberación de gran cantidad de ácidos grasos libres al hígado a través de la circulación asplácica, mientras que el aumento de grasa subcutánea solo libera productos de la lipólisis a la circulación sistémica, evitando efectos más directos sobre el metabolismo hepático (por ejemplo síntesis de lípidos o glucosa o secreción de proteínas protrombóticas como fibrinógeno o inhibidor del plasminógeno -PAI-1-). A pesar de estas diferencias secundarias a la diferente distribución del tejido graso abdominal, el diagnóstico clínico actual del SM no distingue entre el aumento de grasa visceral y subcutánea.

- Criterios de Síndrome Metabólico

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

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

- Concepto de resistencia a la insulina. Consideraciones generales.

Según el Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes, la resistencia a la insulina 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 adiposo. Actualmente se considera que la resistencia a la insulina crónica o mantenida es la base común de numerosas enfermedades metabólicas y no metabólicas, como la Diabetes Mellitus tipo 2, la obesidad, la hipertensión arterial, las dislipidemias o la enfermedad cardiovascular (14)

La resistencia a la insulina (RI) es quizá, el componente esencial del Síndrome Metabólico (SM), pero definitivamente RI y SM no son equivalentes. La RI se refiere a un mecanismo fisiopatológico. El SM es un término descriptivo de una situación clínica de riesgo cardiovascular. (1)

1.3 Factores higiénico-dietéticos, económicos y culturales relacionados con SM.

- Actividad Física.

En España se disponen de datos de actividad física analizados a través de cuestionarios específicos de actividad física o por medio de preguntas sobre actividad física incluidas en cuestionarios sobre hábitos alimentarios, encuesta de salud. Según los resultados de la Encuesta Nacional de Salud de los años 1987, 1993, 1997, 2001 y 2003, en el lugar de trabajo disminuye el porcentaje de población que realiza actividad física moderada (definida como estar de pie la mayor parte del tiempo sin grandes desplazamientos) y aumenta el porcentaje de población que realiza trabajo sedentario.(14)

En el tiempo libre, aumenta ligeramente el porcentaje de población que realiza ejercicio intenso, pero éste no supera el 7 % de la población. Disminuye la población inactiva, estabilizándose en torno al 45 % a partir de 1997. En la Encuesta de Salud/Nutrición de Cataluña de los años 1989, 1993 y 2002 se observa en cambio una ligera mejoría en la prevalencia de práctica de ejercicio y marcha en el tiempo libre, así como en el porcentaje de la población que lo practica. Finalmente, del estudio realizado en 13 países de la Unión Europea entre 1989 y 1991 y en el año 2000 entre jóvenes universitarios de 17 a 30 años, se desprende que España es el tercer país más inactivo.(14)

- Abandono del consumo de tabaco

Se ha encontrado un aumento del Índice de Masa Corporal (IMC) en las personas que abandonan el hábito de fumar. El análisis de parte de los sujetos de la cohorte NHANES III, puso de manifiesto una ganancia ponderal media de 4,4 kg en los hombres y 5,0 kg en las mujeres que habían dejado de fumar en los 10 años previos.(14)

- Dieta y Alcohol

Se ha encontrado un mayor riesgo de obesidad en las personas con bajo consumo de frutas y verduras y una dieta con alto contenido en grasas saturadas. Asimismo, el consumo de alcohol también se asocia con la obesidad abdominal.

- Nivel socioeconómico

En los países desarrollados la prevalencia de obesidad es mayor en los grupos socioeconómicos más deprimidos.

- Nivel cultural

En la mayoría de los estudios epidemiológicos sobre la obesidad se ha observado una relación inversa entre el nivel cultural y su prevalencia, de manera que a menor nivel de formación ésta es más elevada. Las mujeres con edades superiores a 45 años y bajo grado de formación, constituyeron el subgrupo de población que presentó la prevalencia de obesidad más elevada. (14)

- Métodos de diagnóstico de la resistencia a la insulina.

Para análisis en muestras reducidas:

Técnica del pinzamiento ("clamp" en terminología anglosajona) euglucémico hiperinsulinémico (CEH). Es considerada el "patrón de oro" de los métodos que cuantifican la sensibilidad a la insulina "in vivo". Se basa en la administración por vía intravenosa de una cantidad fija de insulina (previamente estipulada) y una cantidad variable de glucosa con el fin de mantener la glucemia del sujeto en una cifra prefijada de antemano (euglucemia pinzada). (3)

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 no es otro que el promedio de la glucosa infundida al sujeto en los últimos 20 minutos de la prueba, una vez alcanzado el estado estacionario. El valor M representa la sensibilidad a la insulina.(3)

- Para análisis en muestras grandes o estudios epidemiológicos:

Valores plasmáticos de insulina en ayunas.

Es el método más simple, pero tiene baja sensibilidad. 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 intermediarios (proinsulinoides).(3)

Índice Quicki.

Método muy sencillo que sólo precisa para su cálculo la insulinemia basal (uu/mL) y la glucemia basal (mgr/dl) aplicando la siguiente fórmula:

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

Este índice valora la sensibilidad a la insulina más que la resistencia, y los valores normales son: sujetos no obesos ($0,382 \pm 0,087$), 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 $r = 0,77$.(3)

Homeostasis Model Assessment (HOMA) y su similar el, Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA).

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 joven, sano y delgado tendrá, de promedio, una sensibilidad a la insulina igual a 1 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 la función de la célula beta).

En el HOMA, los valores de glucemia e insulina se obtienen después de una noche de ayuno (tres determinaciones consecutivas a intervalos de 5 minutos). En el CIGMA el protocolo experimental es algo más complejo y requiere la infusión intravenosa de una cantidad constante de glucosa durante 1 o 2 horas. Los resultados ofrecidos por diversos autores, en comparación con los del clamp euglicémico han sido buenos ($r = 0,88$ para el HOMA y $r = 0,81$ para el CIGMA). (39)

- Resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular.

En relación a la asociación entre RI y la presencia de factores de riesgo cardiovascular, los datos epidemiológicos disponibles sugieren que la RI es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Así, resultan interesantes los resultados aportados por el estudio Bruneck, llevado a cabo sobre 225 sujetos no obesos. En este estudio, la prevalencia de RI fue del 95,2% en aquellos individuos con dos o más de los siguientes factores de riesgo: DM no insulino-dependiente/Intolerancia hidrocabonada, dislipemia (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia y/o HDL-c bajo), hiperuricemia, e HTA. (20)

Pero además se demostró una relación evidente (curva en U) entre insulinemia en ayunas y a las 2 horas postsobrecarga de glucosa, con incidencia de enfermedad coronaria. Otros estudios que también han establecido que la hiperinsulinemia es factor de riesgo per se o precursor de enfermedad coronaria han sido el Busselton Study en Australia, el Helsinki Policeman Study en Finlandia³⁴, el Paris Prospective Study en Francia³⁵ y el San Antonio Heart Study en EEUU³⁶. De ahí que la hiperinsulinemia haya sido considerada como uno de los probables nexos de unión entre los componentes del SM, y de éstos con la existencia de un mayor riesgo cardiovascular³. También parece que la insulina puede jugar junto con otros marcadores inflamatorios, un papel importante en los nuevos factores de riesgo cardiovascular, acelerando el proceso aterosclerótico. (20)

- Categorías de tolerancia hidrocabonada y riesgo cardiovascular.

El Nurses Health Study, iniciado en el decenio de los 70, seleccionó una población de 117.629 mujeres, sin enfermedad cardiovascular. De ellas, 1.508 mujeres tenían DM tipo 2, mientras que 5.894 la desarrollaron en los siguientes 20 años. El riesgo de evolución cardiovascular adversa en esta última subpoblación, se analizó por separado para los periodos pre y postdiagnóstico de DM. El riesgo de evolución cardiovascular adversa fue claramente elevado antes del diagnóstico de DM tipo 2, aunque menor que en el grupo con diabetes desde el comienzo del estudio, en consonancia con un mayor tiempo de evolución de la DM.(5)

El deterioro de la glucemia plasmática en ayunas con valores no diabéticos y con glucosa plasmática normal tras sobrecarga oral de glucosa, se ha asociado también a aumento del riesgo cardiometabólico. La glucemia alterada en ayunas (GAA) y la intolerancia glucídica o hidrocabonada (IG) producen conjuntamente un riesgo aún mayor. Sin embargo, un estudio escandinavo encontró que la IG es factor de riesgo cardiovascular más potente que la GAA. Varios estudios han demostrado relación entre glucemias elevadas en el test de sobrecarga oral de glucosa (SOG) y riesgo cardiovascular. En un estudio japonés, el análisis de supervivencia encontró que la IG pero no la GAA era factor de riesgo cardiovascular. En otro estudio la IG fue factor predictor de enfermedad

cardiovascular y de mortalidad por todas las causas y coronaria, resultado no alterado por los diagnósticos de DM durante el estudio. Asimismo, en análisis previos de las cohortes del NHANES y del Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe, se ha demostrado una incidencia significativamente superior de episodios cardiovasculares adversos en los individuos con una concentración de glucosa plasmática elevada tras una sobrecarga de glucosa, indicativa de IG.(20)

Globalmente, parece claro que la patogenia de la elevación del riesgo cardiometabólico asociado a la DM empieza mucho antes de que se diagnostique al sujeto de diabético.

- Hiperglucemia/control glucídico y riesgo cardiovascular.

Múltiples estudios han demostrado que la hiperglucemia está claramente relacionada con el riesgo de enfermedad macrovascular y complicaciones cardiovasculares. Recientemente, ha sido demostrado el efecto beneficioso del control glucémico estricto sobre la vasculatura en los estudios UKPDS 50. El UKPDS 33 encontró reducción en eventos microvasculares (incluyendo fotocoagulación) del 25 % tras 10 años de tratamiento cuando el control glucémico consigue una HbA1c del 7 %. El riesgo de IAM también podría ser menor (16 %, $p = 0,052$). Aunque el control glucémico intensivo no tuvo impacto significativo sobre los puntos finales cardiovasculares en el diabético tipo 2 en el estudio UKPDS 51, sí mejoró las complicaciones microvasculares. Estos resultados condujeron a la ADA a establecer el 7 % como nivel de buen control glucémico. También el estudio Kumamoto⁵² demostró que el control glucémico estricto, hasta cifras de hemoglobina glucosilada (HbA1c) media de 7,1 %, es eficaz tanto en prevención primaria como secundaria de retinopatía y nefropatía. Asimismo, apuntó una tendencia a la reducción de eventos macrovasculares.

Respecto a la insuficiencia cardíaca (IC), Suskin et al encontraron un incremento del riesgo de desarrollar IC del 8 % con un aumento del 1 % de la hemoglobina glucosilada. Y en un reciente estudio en sujetos sin historia de DM ni IC, los valores de glucosa basal y tras SOG se correlacionaron con disfunción ventricular izquierda diastólica⁵⁴. Además, el importante estudio Steno-2 ⁵⁵, basado en la práctica clínica real, demostró claramente el beneficio de un tratamiento intensivo de los sujetos con DM tipo 2 frente a un tratamiento conservador. Tras una media de 3,8 años, el grupo asignado a tratamiento intensivo tuvo una menor progresión a nefropatía, retinopatía, neuropatía autonómica y de enfermedad vascular periférica. Sin embargo, los niveles de glucemia basal menores de 70 mg/dL (3,9 mmol/L) tampoco son beneficiosos. Así, la hipoglucemia no solo es potencialmente perjudicial sobre el SNC, sino también sobre la mortalidad

cardiovascular, quizás alterando la actividad cardíaca y favoreciendo los procesos trombóticos. En resumen, permanece aún sin resolver la cuestión de hasta qué punto reducir los niveles de glucemia.(2)

De gran interés es el estudio DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction), primero en evaluar sistemáticamente el efecto del control intensivo de la glucemia del diabético en el seno de un infarto agudo de miocardio (IAM)⁵⁶. Los resultados fueron concluyentes, reduciéndose el riesgo absoluto de mortalidad en un 11 % en los sujetos con IAM sometidos a control glucémico intensivo con infusión de insulina en las primeras 24 horas, y posteriormente tratados con insulina subcutánea. El nivel de glucemia al ingreso se correlacionó con la mortalidad, especialmente en aquellos con niveles al ingreso mayores de 16,5 mM/l (tercil superior). Sin embargo, el estudio DIGAMI-2, realizado sobre 1.253 sujetos, no consiguió demostrar de nuevo la mejoría en la mortalidad en los tratados más intensivamente. Fue cancelado en 2003 por una baja tasa de reclutamiento así como mínimas diferencias en el control glucémico de los brazos de estudio. Una explicación al fracaso pudo ser que el nivel glucémico que se esperaba alcanzar en los tratados con infusión de insulina en las primeras 2 horas y después con insulina subcutánea (tratamiento intensivo) fue inferior al previsto.(19)

- Genética: interacción genes-ambiente.

El estudio del componente genético del SM resulta extraordinariamente complejo, como sucede en las enfermedades de base genética que no siguen un patrón mendeliano definido. No obstante, la secuenciación del DNA humano permitirá conocer mejor las enfermedades poligénicas. Como tantas otras enfermedades frecuentes, responde a un planteamiento genético poligénico con amplio espectro sindrómico. Cada genotipo no tiene una expresión fenotípica única, y de forma contraria, muchos genotipos pueden dar lugar a un fenotipo si no similar, ciertamente muy parecido. Pero aún hay más, debido a condiciones ambientales, dos personas con el mismo genotipo pueden no expresar el mismo fenotipo.(9)

Se ha propuesto el estudio genético de la diabetes tipo 2 mediante la descomposición en "rasgos descriptivos cuantitativos" , buscando polimorfismos de nucleótidos (del inglés, single nucleotide polymorphisms, SNPs) resultado de una combinación de varias mutaciones, y que inducen variaciones cuantitativas en un determinado rasgo fenotípico. Las estrategias principales en la búsqueda de genes involucrados en la DM 2 siguen siendo actualmente dos⁷⁹: el "gen candidato" y la búsqueda aleatoria en el genoma. La aproximación al "gen candidato" se hace investigando los genes involucrados en la regulación de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo lipídico, coagulación o fibrinólisis,

secreción y acción de la insulina, como también aquellos que se piensa son relevantes en la patogénesis de la diabetes tipo 2, obesidad central u otros componentes del SM.(9)

Esta forma de estudio es más adecuada para las enfermedades monogénicas con un defecto bioquímico bien definido, y menos en las poligénicas. La búsqueda aleatoria en el genoma, asume el desconocimiento previo del defecto subyacente en la situación a estudio. No precisa de conocimiento alguno de los mecanismos fisiopatológicos del SM, pero tiene la desventaja de precisar estudio completo de familias con numerosos sujetos y la alta probabilidad de encontrar falsos positivos. Esta forma de estudio genético del SM, se ha intentado con el SM, la obesidad y la DM tipo 2. Así, el estudio Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) encontró relación entre SM definido según criterios ATPIII y la región en el cromosoma 1 q23-3180(13).

Entre los múltiples genes candidatos del SM que se han investigado con mayor profundidad están los relacionados con el metabolismo de la glucosa, de la secreción y acción de la insulina, del metabolismo lipídico y/o de la obesidad central. Entre los genes relacionados con la sensibilidad y/o RI están los que codifican para el receptor PPARy y la glicoproteína de membrana PC-1. Estudios recientes sugieren que el gen del PPARy2 es uno de los genes potencialmente candidato para el desarrollo del SM, incluyendo obesidad central, mayores niveles de insulina, TG y menores niveles de fracción HDL de colesterol. Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) son receptores nucleares pertenecientes a la familia de factores de transcripción activados por ligandos. Los PPARs regulan la expresión de diversos genes implicados en el metabolismo de la glucosa y los lípidos. El que se expresa de forma predominante en tejido adiposo es el subtipo PPARy 2.(13)

El receptor PPARy 2 juega un papel muy importante en la diferenciación de los adipocitos y en la expresión de diversos genes. El receptor PPARy es activado por ligandos naturales (ácidos grasos y prostanoides) o farmacológicos como las tiazolidindionas o algunos antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II, que se unen al receptor y estimulan la diferenciación de adipocitos y expresión de genes, mejorando la sensibilidad de la insulina in vitro. Se han descrito varias mutaciones en el gen del PPARy, algunas de las cuales están unidas a obesidad, DM y dislipemia. Así, el polimorfismo Pro12Ala en el exón B del gen de PPARy se asocia a una menor sensibilidad a la insulina, obesidad y otras alteraciones metabólicas relacionadas con el SM, aunque los resultados son discordantes.(13) También se ha descrito interacción entre este gen y la ingesta de ácidos grasos de la dieta, demostrando que cuando el cociente ácidos grasos

poliinsaturados/saturados procedentes de la dieta es bajo, la media del IMC en los portadores de la mutación es mayor que en individuos con genotipo normal.

El gen BEACON es un nuevo candidato para RI. Ratones modificados que sirven como modelo de SM (*Psammomys obesus*) ingieren mayores cantidades de alimento y tienden a ganar peso cuando se les infunde este gen a nivel intracerebroventricular. Este efecto, estaría mediado por una mayor secreción de neuropéptido Y a nivel hipotalámico⁸⁶. El gen BEACON está localizado en la región del cromosoma 19p y su relación con el SM está por determinar, aunque un estudio reciente sugiere que variaciones genéticas de este gen se asocian con alteración de la distribución de la grasa corporal y un perfil lipídico desfavorable.⁽¹³⁾

La glicoproteína PC-1 es una proteína transmembrana presente en la mayoría de las células y una de cuyas principales funciones consiste en la inhibición de la actividad tirosín-quinasa del receptor de insulina. La sustitución de lisina por glutamina en el codón 121 del gen de la glicoproteína PC-1 (localizado en el cromosoma 6q22-23) es una variante polimórfica de dicho gen conocida como Lys121Gln K121Q. Esta variante polimórfica en el exón 4 del gen, se ha relacionado con hiperleptinemia, hipertrigliceridemia, RI y otros componentes del SM en estudios realizados en población de origen caucásico, si bien con resultados discordantes. Otra enzima que actúa a nivel del receptor de insulina es la tirosina fosfatasa -1B (PTP1N1). Esta enzima es de expresión ubicua e inhibe la señalización insulínica al defosforilar residuos de fosfotirosina en el receptor de insulina⁹¹. Varios polimorfismos del gen PTPN1 se han asociado con RI o DM 2. En los últimos años, varios SNPs y haplotipos del gen, se han asociado con DM 2 o IG⁹². Otros SNPs que recientemente se han relacionado con DM 2 son las variantes rs7903146, rs12255372 y rs7901695 del factor de transcripción TCF7L2 (del inglés, transcription factor 7-like 2 gene). Este gen ha resultado ser uno de los más estrechamente relacionados con DM 2 en estudios genómicos recientes. Estas variantes el gen del factor de transcripción TCF7L2 estarían relacionadas con una transformación defectuosa de proinsulina en insulina y con una menor síntesis insulínica.⁽¹³⁾

La lipoproteína lipasa (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 que parecen condicionar una pérdida total o parcial de la actividad catalítica de la enzima⁹⁶, de tal forma que el polimorfismo Asn291Ser de esta enzima se asociaría con niveles altos de triglicéridos, disminuidos de HDL colesterol y arteriosclerosis prematura⁹⁷. Otra enzima, la lipasa hepática (LH), hidroliza triglicéridos y fosfolípidos de todas las lipoproteínas. Deficiencias de la LH se asocian también a mayor riesgo cardiovascular. Esto puede ocurrir por mutaciones

en el promotor del gen de la LH y en diferentes exones de dicho gen. Así, la sustitución G-250-A en el promotor parece asociarse con dislipidemia y RI en individuos sanos y/o pertenecientes a una misma familia con hiperlipemia familiar combinada⁹⁸. El último de los genes relacionados con el metabolismo lipídico que destacaremos es el que codifica la proteína intestinal de unión a ácidos grasos (del inglés, Intestinal Free fatty Acid Binding Protein), proteína que se expresa en células del intestino delgado e interviene en la absorción y transporte intracelular de ácidos grasos. Alteraciones en la función de la proteína podrían repercutir en un incremento de la absorción de ácidos grasos y oxidación de los mismos, produciendo RI. El polimorfismo Ala54Thr descrito en el gen de la IFABP se ha asociado con RI en Indios Pima y población japonesa pero no población de origen caucásico.⁽¹⁷⁾

La obesidad abdominal (OA) juega un papel nuclear en el origen y evolución del SM, motivo por el que se ha prestado gran interés a los factores genéticos relacionados con la misma: la leptina, la proteína desacoplante (UCP-1) - variante 3826 A— G en la región del promotor del gen - que se ha relacionado con una reducción en la expresión de la misma y por tanto de la obesidad, el polimorfismo Trp64Arg del receptor beta3-adrenérgico que actúa estimulando la termogénesis, y por ello tiene un papel importante a nivel del gasto energético o el receptor beta2-adrenérgico, que es el mayor receptor lipolítico del tejido adiposo blanco y cuyo polimorfismo Gln27Glu ha sido considerado como el principal en las formas de obesidad común humana. El TNF α (mediador de la respuesta inflamatoria e inmune, que se expresa en los adipocitos y el músculo esquelético de individuos no obesos en condiciones normales) produce RI inhibiendo la autofosforilación de los residuos de tirosina en la subunidad P del receptor de la insulina. Dos polimorfismos en la región intracitoplasmática del gen (G - A en la posición 308, y G - A en posición 238) han sido asociados con obesidad y RI en población hispana.⁽³⁾

La adiponectina es una proteína específica del tejido adiposo cuya expresión parece estar disminuida en sujetos obesos. Sus niveles en plasma se relacionan inversamente con RI. Se han encontrado variantes polimórficas del gen codificante localizado en el cromosoma 3q27, que parecen asociarse con RI en determinados sujetos, portadores de genotipos G/G en posiciones 45 y 276, y riesgo para DM. El alelo G en la posición 276 se asocia linealmente con menores niveles plasmáticos de adiponectina. Teniendo en cuenta 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. El receptor de la adiponectina tiene dos variantes: AdipoR1 (en el cromosoma 1q) y que se expresa fundamentalmente en músculo esquelético y el AdipoR2 (en el cromosoma 12p) y

que se expresa predominantemente en hígado. Ambos tienen también expresión en islotes pancreáticos, que se incrementa en la exposición a ácidos grasos. No se ha encontrado relación de la expresión del receptor AdipoR1 con DM 2, aunque sí se ha sugerido que su expresión es menor en linfocitos de diabéticos Afro-Americanos frente a otras etnias.(3)

La resistina es una hormona sintetizada en los adipocitos con acción opuesta a la insulina. Los niveles de la resistina en plasma de animales obesos son mayores que en controles sanos⁶¹, circunstancia que no se ha podido comprobar en el hombre. Polimorfismos en el gen de la resistina humana han sido relacionados con RI, obesidad o DM .(9)

La calpaína 10 es una proteasa que se expresa en músculo y páncreas. En sujetos no diabéticos que presentan el genotipo G/G del polimorfismo UCSNP-43, la calpaína 10 está disminuida. En los indios Pima se ha relacionado con desarrollo de DM tipo2.

- Otros factores asociados al SM e Insulinoresistencia

Ácido úrico

Se ha demostrado una correlación significativa entre la resistencia a la insulina y la concentración sérica de ácido úrico, así como una relación inversa con su depuración renal. El mecanismo fisiopatológico de la hiperuricemia en el síndrome metabólico no es preciso, sin embargo la hiperuricemia altera la vía glucolítica. Existen evidencias de que la hiperinsulinemia causa disminución de la fracción de excreción de urato simultánea la disminución de excreción de sodio.(3)

La mayoría de los pacientes con gota tienen disminución de la eliminación urinaria de ácido úrico, más que aumento de su producción.⁵⁸ Un defecto intrínseco en la actividad enzimática de la gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa regulada por insulina condiciona la falta de respuesta a la misma, produciéndose acumulación de metabolitos intermedios, entre los cuales está el ácido úrico. La concentración de triglicéridos se eleva simultáneamente, ya que la disminución de la actividad de dicha enzima favorece la acumulación de glicerol 3 fosfatos.(3)

Estado de hipercuagulabilidad:

Los factores específicos que desencadenan la aterosclerosis aún no han sido totalmente definidos, en la teoría metabólica son varios los mecanismos implicados; unos directos, como la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, y otros indirectos producto de los trastornos metabólicos de la hemostasia y hemodinámicos que se observan en este síndrome como consecuencia de la hiperinsulinemia.(3)

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia acompañante promueven disfunción del endotelio, como paso inicial de las lesiones ateroscleróticas. La hiperinsulinemia aumenta algunos procesos implicados en la aterogénesis, tales como la proliferación de las células del músculo liso, la captación y esterificación del C-LDL, la liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas, la sensibilidad del músculo liso al efecto vasoconstrictor de la angiotensina y altera la regulación de los macrófagos, precursores de las células espumosas y favorece la presencia de un estado de hipercoagulabilidad ya que condiciona disminución de la actividad del activador tisular del plasminógeno (tPA), incremento de los niveles séricos del inhibidor tipo I del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) e inhibición de la fibrinólisis. Todos estos procesos, se agravan por la participación de mecanismos indirectos, producto del daño provocado por la dislipidemia (lipotoxicidad), hipertensión arterial, que ya han sido mencionados, y por la hiperglucemia crónica (glucotoxicidad) que en forma sinérgica incrementan el daño endotelial favoreciendo la progresión de la aterosclerosis(3)

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio analítico de corte transversal.

POBLACIÓN Y MUESTRA

El hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez tiene una plantilla de 790 trabajadores activos, incluyendo personal médico, paramédico, mantenimiento, vigilancia, hotelería, administrativo y otros. Una parte de los trabajadores laboran en horarios administrativos, otros realizan actividades en turnos rotatorios de 8, 12 o 24 horas. En el caso de médicos residentes y especialistas, realizan turnos de 24 horas cada 3 a 6 días, como extensión extra de sus actividades establecidas en horarios administrativos.

Se evaluaron aleatoriamente 70 trabajadores. Para poder realizar determinaciones de insulina plasmática se contó con el apoyo del Centro Nacional de Diagnóstico del Ministerio de Salud, quienes proporcionaron un total de 70 pruebas para la medición de insulina sérica y fibrinógeno; motivo por el cual la muestra fue convenientemente de 70 trabajadores. El muestreo se realizó de forma aleatoria. Inicialmente se dispuso del registro de trabajadores del hospital facilitada por el Departamento de Recursos Humanos. Por método digital, en hoja de cálculo en Excel 2013 se realizó aleatorización de los trabajadores.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Trabajadores activos los últimos seis meses hasta el momento del estudio

Ambos sexos

Edades de 17 a más años

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Trabajadores conocidos como diabéticos

Portadores de hepatopatías crónicas de cualquier naturaleza

Portadores de nefropatías crónicas avanzadas

Que no deseen participar en el estudio

Portadores de VIH o con tratamiento Targa.

Portadores de Hemoglobinopatías que reduzcas la vida media eritrocitaria

Transfusiones sanguíneas recientes de menos de tres meses.

UNIDAD DE ANALISIS

Se define síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la IDF 2005

Criterio	IDF (2005)
Principal	Obesidad central: cintura ≥ 94 cm (V) o ≥ 80 cm (M)
TA	$\geq 130/85$ mmHg o Tto previo
Glucemia	≥ 100 mg/dl o Tto previo
HDLc	< 40 mg/dl (V) o < 50 mg/dl (M) o Tto previo
TG	≥ 150 mg/dl o Tto previo
Diagnóstico	Principal y ≥ 2 criterios

Se considera la resistencia a la insulina de acuerdo a la fórmula de $HOMA_{IR}$

$$HOMA_{IR} = (\text{insulina} \times \text{glucosa}) / 22,5$$

Valor para resistencia a la insulina, mayor de 2.5.

Se realizó conversión de insulina sérica de mg/ dl a mmol/l mediante la fórmula:

$$\text{Glucosa plasmática en mg/dl} \times 0.55.$$

La recopilación y procesamiento de la información es de fuente primaria y fue llevada a cabo por el un grupo investigador, incluyendo a la autora de esta tesis mediante la revisión clínica de los trabajadores seleccionados, la determinación de medidas biométricas, con la extracción sanguínea y posterior evaluación por los profesionales de laboratorio.

Se cumplió con todas las medidas para poder efectuar el estudio con cumplimiento estricto de los procesos requeridos. En el caso de las muestras de laboratorio para determinaciones de elementos biométricos y bioquímicos, se cumplieron las siguientes recomendaciones:

CONDICIONES PARA LA TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE:

El día de la cita, cada participante que acudió en ayunas al Hospital escuela Roberto Calderón, fue recibido por encuestadores y personal de salud, donde se hizo toma de medidas antropométricas necesarias para realizar diagnóstico de SM especialmente. Se les informó de una manera más detallada sobre las características del estudio y aclararon cuantas dudas pudieran surgir.

Las muestras de laboratorio analizadas en el hospital fueron: biometría hemática completa, glucosa, creatinina, TGO, TGP, Colesterol VLDL, LDL, HDL, LDH, triglicéridos y ácido úrico.

En el Centro Nacional de Diagnóstico (CDNR) se efectuó el análisis de las siguientes muestras: hemoglobina glucosada, fibrinógeno e insulina plasmática.

CONDICIONES PARA EL ENVÍO DE LAS MUESTRAS A CDNR

- Muestra de hemoglobina glucosilada A1c
Rotular la orden con el mismo número de código y nombre en el tubo, con letra clara y legible
- Para los análisis de Glicohemoglobina, tomar muestras de sangre total con EDTA K3, en tubos de 4 ml tapón lila, provistos con este anticoagulante.
- Es indispensable cumplir con la relación muestra-anticoagulante para la obtención de un resultado confiable.
- Llenar el tubo hasta la marca indicada, terminada la extracción mezclar la muestra gentilmente, ocho veces por inversión.
- Conservar la muestra a temperatura de 2-8 ° C, hasta su traslado dentro de un lapso no mayor de 12 horas.
- Trasladarlas en termos con refrigerantes de 2-8 ° C y protegidas contra golpes para evitar hemólisis.

Muestra de Insulina

- Rotular la orden con el mismo número de código y nombre en el tubo, con letra clara y legible.
- Tomar en tubos sin anticoagulante de 4 a 5 ml de sangre venosa.

- Dejar reposar hasta coagular.
- Remover el coagulo y extraer el suero por centrifugación.
- Decantar o trasvasar a otro tubo, utilizando pipeta para evitar interferencias de células rojas.
- Tapar el tubo.
- En caso de utilizar tubos con gel separador, no trasvasar la muestra, después de centrifugar.
- Conservar la muestra a temperatura de 2-8 ° C, hasta su traslado, dentro de un lapso no mayor de 12 horas
- Trasladar las muestras en termos con refrigerantes de 2-8 ° C .

Muestra de fibrinógeno:

- Rotular la orden con el mismo número de código y nombre en el tubo, con letra clara y legible
- Para los análisis, tomar muestras de sangre total con EDTA K3, en tubos de 4 ml tapón azul, provistos con este anticoagulante.
- Es indispensable cumplir con la relación muestra-anticoagulante para la obtención de un resultado confiable.
- Llenar el tubo hasta la marca indicada, terminada la extracción mezclar la muestra gentilmente, ocho veces por inversión.
- Conservar la muestra a temperatura de 2-8 ° C, hasta su traslado dentro de un lapso no mayor de 12 horas
- Trasladarlas en termos con refrigerantes de 2-8 ° C y protegidas contra golpes para evitar hemólisis.

PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS ESPECIALES

Las muestras serán recibidas en el CDNR, donde serán procesadas de la siguiente manera:

A través del Sistema de diagnóstico Roche COBAS INTEGRA ,con Automatización Flexible a través de sus sistemas aislados permitiendo la gestión total y automática de la muestra en procesos post y pre analíticos adaptándose fácilmente a sus necesidades:

Insulina sérica: se procesó mediante el test Elecsys que emplea dos anticuerpos monoclonales de interacción específica para la insulina humana, antes del uso, se temperan los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 grados celcius y se colocan en el rotor a la misma temperatura, se realizaron controles de calidad mediante el empleo de preciControl multimarker con una duración total de 18 minutos.

Hemoglobina glucosada: tipo Tina quant Hemoglobina A1c Gen 2, la muestra de sangre completa anticoagulada se hemoliza automáticamente por los analizadores COBAS INTEGRA 400/400 con cálculo automático de la concentración de hemoglobina en cada muestra de igual forma realización de controles de calidad.

Valores teóricos de pruebas especiales:

- Hb A1c Gen 2 según DCCT/NGSP:

Normal: 4.8%-5,9%

Riesgo de diabetes mellitus: 5.7%-6.4%

Diabetes mellitus: 6.5%

- Insulina sérica

Normal: 2.6- 24

- Fibrinógeno

Normal: 150- 350 mg/d

ANÁLISIS DE LOS DATOS

La información fue registrada en un formulario con las variables de interés y fue enviada a una base de datos en programa Microsoft Excel, para su posterior análisis con paquete estadístico SPSS 20 para Windows.

Se presentaron los resultados de las variables continuas con medidas de tendencia central y desviación estándar. Las variables ordinales y nominales fueron presentadas en frecuencias y porcentajes. Para evaluar la asociación entre síndrome metabólico e insulinoresistencia se realizó análisis estadístico con prueba de chi cuadrado de Pearson. Para estudiar la asociación entre variables categóricas utilizó chi cuadrado y para determinar la OR.

Las variables categóricas se presentaron mediante las frecuencias observadas (distribución porcentual) y sus intervalos de confianza al 95 % (IC 95%).

RESULTADOS

Se estableció una muestra de 70 trabajadores en el Hospital Escuela Roberto Calderón, de los cuales el 47.5 % correspondían al sexo masculino y el 54.3% al sexo femenino en una población no diabética.

De los criterios de SM según IDF, se encontró que 60% de los trabajadores presento un perímetro abdominal anormal, siendo el sexo femenino el más afectado.

El 84.3% de la población a estudio presento presión arterial diastólica alterada. En otros marcadores para SM el 41% tenían fibrinógeno elevado, al igual que el 55% de trabajadores cursaron con colesterol VLDL anormal.

Se realizó el cálculo de insulinoresistencia según formula de HOMA-IR, donde el 82.9% de trabajadores cursaban con resistencia a la insulina, siendo el sexo femenino el más afectado con un 47%.

Se determinó la presencia de SM, en la población estudiada, encontrándose que 30% trabadores eran portadores de SM, siendo el sexo femenino el más afectado con un 22.8%.

La media de edad más afectada fueron los 39 años, y el perímetro abdominal fue de 98.76 cm con una desviación estándar de más menos 13.

.En otros marcadores de SM, se presentó valores más altos de ácido úrico, fibrinógeno, hemoglobina glucosilada y de insulina plasmática en los trabajadores que cursaban con SM que en los que no, de esta forma observándose una tendencia a favor de esta enfermedad.

Si bien es cierto el 30% de los trabajadores cursaban con SM y todos estos eran portadores de insulinoresistencia, el 43.9% que cursaba con resistencia a la insulina pero no con SM. Los valores de índice de masa corporal, perímetro abdominal, y de glucosa en ayunas fueron más altos en la población con SM e insulinoresistencia no así en los pacientes que estaban libres de estos trastornos.

En otros marcadores de SM, la tendencia a l ascenso de sus valores correspondió al ácido úrico, fibrinógeno, hemoglobina glucosilada e insulina plasmática, tanto en el grupo de insulinoresistentes como en el de trabajadores con SM, siendo los valores de fibrinógeno e insulina plasmática los más afectados.

Se realizaron medidas de poder, y se encontró asociación entre insulinoresistencia y SM, aumentándose 1.5 más veces la probabilidad de desarrollar SM, siendo estos valores estadísticamente significativos.

Dentro de los criterios de SM según IDF, se encontró una alta asociación entre insulinoresistencia y aumento del índice de masa corporal, siendo 10 veces más probable de desarrollar esta alteración en la población con insulinoresistencia.

De los valores de fibrinógeno alterado se establecieron, una alta asociación con insulinoresistencia, de tal forma que, esta condición aumenta 3 veces más la probabilidad de presentar valores de fibrinógeno elevado con significancia estadística

Hay asociación entre insulinoresistencia y valores de transaminasas elevadas, estableciéndose un riesgo promedio de 3.7 veces más probabilidad de desarrollarlo.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que de 790 trabajadores el 30 % de la población presento SM según los criterios de IDF, en una población de no diabético, según la literatura la prevalencia del SM varía según factores como género, edad, etnia, pero se ubica entre 15% a 40%, siendo mayor en la población de origen hispano a modificar según edad, encontrándose dos picos de edades de los 20-29 con un 6.7% y mayores de 60 años con un 43% , en nuestra población la edad más afectada con síndrome metabólico fue la 39.28 años con una desviación estándar de ± 10.74 años.

El sexo más afectado con SM fue el femenino con un 22.8%, cuando se analiza la literatura no existen mayores diferencias sistemáticas en la prevalencia del SM según el sexo. En particular, el estudio NHANES, uno de los estudios más numerosos, muestra una prevalencia de 24% en hombres y de 23,4% en mujeres, no así en el estudio Framingham la prevalencia fue de 26,8% en hombres y de 16,6% en mujeres.

El 82.9% de los trabajadores, cursaron con insulinoresistencia de los cuales el 30% también era portador de SM, cabe señalar que no se encontraron paciente con SM que cursaran sin insulinoresistencia no así el 43.9% de los estudiados curso sin SM, estudios han demostrado que síndrome metabólico debe concebirse como una entidad clínica caracterizada por la asociación de varias enfermedades vinculadas fisiopatológicamente a través de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, lo cual concuerda con datos obtenidos en nuestro estudio. En una revisión realizada en una población de argentina donde se encontró relación evidente entre insulinoresistencia con cortes para establecer diagnóstico de 3.1 se asoció significativamente con la presión diastólica > 90 mmHg ($p = 0,013$), TG > 200 mg/dl ($p = 0,035$), Obesidad Central ($p = 0,003$) y posiblemente con la inactividad física ($p = 0,062$) . Todos los índices de riesgo para la aterosclerosis fueron significativamente más frecuentes entre los sujetos con Insulinoresistente $> 3,1$ respecto de aquellos con IR < 2 , lo cual se relaciona con nuestro estudio.

Es relevante el hacer énfasis con el hecho de que ambos componentes son la base del desarrollo de enfermedades metabólicas como es la Diabetes mellitus donde ya se ha establecido según literatura que unos de los trastornos implicados en la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia es la alteración del metabolismo de la glucosa, la cual depende de tres factores: 1) de la capacidad de secretar insulina tanto en forma aguda como de manera sostenida 2) de la capacidad de la insulina, para inhibir la producción de glucosa hepática y promover el aprovechamiento periférico de la glucosa (sensibilidad a la insulina) y 3) de la

capacidad de la glucosa para entrar en las células aún en ausencia de la insulina y es en la diabetes mellitus tipo 2 se han identificado alteraciones en los primeros dos factores, lo que se conoce como agotamiento de la reserva pancreática y resistencia a la insulina, respectivamente.

De los trabajadores con insulinoresistencia el 70% curso con IMC alterado al igual que la alteración del perímetro abdominal con un 80% como parte de criterios de SM según IDF, con un aumento del riesgo 10 veces más de presentar esta alteración, con una $p < 0.005$ lo cual concuerda con la literatura que establece una asociación entre resistencia a la insulina y la obesidad central. En un estudio realizado en países anglosajones se determinó que una asociación positiva entre el riesgo de progresión de la glucemia y los niveles de IMC. La asociación fue más aparente tanto en las tasas de incidencia primarias y en los modelos de supervivencia ajustada por edad, raza, sexo, encontrándose que IMC tuvo una asociación más fuerte con el paso de glicemia normal a Prediabetes que de Prediabetes a DM Tipo2, cabe señalar que en múltiples estudios de SM se ha demostrado que este es uno de los criterios con mayor asociación con insulinoresistencia.

El hiperinsulinismo crónico disminuye el número de receptores a la insulina en los órganos blanco, principalmente en los tejidos adiposo y muscular. Los nutrientes llegan al tejido adiposo para su almacenamiento y el músculo utiliza más grasa y menos glucosa como fuente energética, originando disminución en la captación y utilización de la glucosa estimulada por la insulina.

De igual forma con respecto a la hipertensión arterial, la PAD se vio alterada en un 51.4% de los trabajadores con insulinoresistencia en comparación a la PAS 25.7% según la literatura de forma general la hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina ejerce efectos múltiples potencialmente deletéreos, como retención de Na^+ , acumulo de Ca^{++} libre intracitoplasmático aumento de la actividad simpática y expresión de protooncogenes. Estos efectos probablemente condicionan disfunción endotelial, hipertensión arterial, hipertrofia y fibrosis. Es por eso que la presencia de insulinoresistencia se activa varios mecanismos potencialmente prohipertensivos.

En una revisión de artículo en Chicago se estableció que este grupo de anomalías metabólicas sugiere que en el tratamiento de la hipertensión, las intervenciones no farmacológicas que aumentan la sensibilidad a la insulina, incluyendo la reducción de peso, la dieta baja en grasas, y el aumento de la actividad física, tienen un papel primordial. Cuando el tratamiento farmacológico se requiere, una mejoría se puede alcanzar de hecho por los medicamentos que mejoran sensibilidad a la insulina y el perfil de riesgo concomitante de factores de enfermedad cardíaca coronaria.

El 44% de trabajadores con insulinoresistencia cursaron con hipertrigliceridemia, según la literatura la hipertrigliceridemia en ayuno es una anomalía que por lo común se encuentra en los sujetos resistentes a la insulina y se asocia frecuentemente con otros elementos de la dislipidemia insulinoresistente.

El incremento de triglicéridos séricos condiciona, a su vez, el depósito de grasa en tejido adiposo, sobre todo a nivel vísceras intraabdominales, con disminución en la reesterificación de ácidos grasos libres, favoreciendo un aumento en el nivel sérico de los mismos, si bien es cierto no hubo significancia estadística, si se encontró significancia clínica.

En un estudio publicado en la revista de Endocrinología y Nutrición en Argentina donde el objetivo de este estudio fue evaluar el índice triglicéridos y glucosa (TyG) como marcador de insulinoresistencia y compararlo con la relación triglicéridos y colesterol-HDL (TG/C-HDL), en individuos con y sin síndrome metabólico (SM) concluyendo que valor medio del índice TyG fue mayor en el grupo con SM comparado con el grupo sin SM y fue buena su correlación con TG/C-HDL. Los puntos de corte para SM en la población total fueron: 8,8 para el índice TyG (sensibilidad = 79%, especificidad = 86%), y 2,4 para la relación TG/C-HDL (sensibilidad = 88%, especificidad = 72%) por lo tanto el índice TyG fue un buen discriminante de SM. La simplicidad de su cálculo justifica profundizar su estudio como marcador alternativo de insulinoresistencia.

Se han planteado otros factores de síndrome metabólico independientes de los criterios de la IDF, OMS y ATP III como ácido úrico, fibrinógeno, proteína C reactiva, etc.

De los otros marcadores para SM, el más relevante fue el fibrinógeno el cual se encontró alterado en un 40% de los trabajadores con insulinoresistencia con un riesgo de 3 veces más de presentar esta alteración siendo estos resultados significativamente estadístico, estudios refieren que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia acompañante promueven disfunción del endotelio, como paso inicial de las lesiones ateroscleróticas.

La hiperinsulinemia aumenta algunos procesos implicados en la aterogénesis, tales como la proliferación de las células del músculo liso, la captación y esterificación del C-LDL, la liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas, y favorece la presencia de un estado de hipercoagulabilidad ya que condiciona disminución de la actividad del activador tisular del plasminógeno

Todos estos procesos se agravan por la participación de mecanismos indirectos, producto del daño provocado por la dislipidemia (lipotoxicidad), hipertensión

arterial, que ya han sido mencionados, y por la hiperglucemia crónica (glucotoxicidad).

En nuestro estudio, un 83% de los trabajadores tenían resistencia a la insulina, y un aumento gradual en los trabajadores con síndrome metabólico, quienes en su totalidad desarrollaron insulinoresistencia. De forma independiente a la insulina, notamos un aumento progresivo de los valores de ácido úrico cuando se presentaba insulinoresistencia y especialmente en quienes desarrollaron síndrome metabólico.

La uricemia se asoció con el SM de manera independiente de la función renal, la edad, e hipertensión arterial. De los componentes definitorios del SM, el perímetro abdominal y el índice de masa corporal se correlacionaron con el incremento de los niveles séricos de ácido úrico. Si bien los valores de ácido úrico no superaron en gran medida los valores de referencia, el incremento de los mismos fue claramente más notable en presencia de insulinoresistencia y de síndrome metabólico.

Estudios previos en distintas poblaciones han mostrado una estrecha relación entre uricemia, SM y resistencia insulínica. En pacientes con SM el mecanismo responsable de la hiperuricemia se atribuye a infraexcreción renal de ácido úrico. De hecho, los niveles elevados de insulina y la administración de insulina exógena se asocian con una menor eliminación urinaria de uratos tanto en individuos sanos como en hipertensos. La insulina puede aumentar la reabsorción renal de ácido úrico y de glucosa a través del transportador GLUT9 (glucose transporter 9) en la membrana apical de las células del túbulo proximal. Algunos polimorfismos del GLUT9 y otros transportadores del túbulo renal se han asociado con la hiperuricemia.

Como limitante en nuestro trabajo encontramos la naturaleza transversal de nuestro diseño, no pudimos analizar la patogenia de la hiperuricemia por no disponer de la excreción urinaria de ácido úrico, y, los pacientes recibían tratamiento con diferentes fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes y otros, por lo que la influencia de estos sobre la uricemia es difícil de cuantificar a pesar de los diferentes ajustes estadísticos.

Se demostró en el estudio que la elevación de transaminasas fue mayor en el grupo de trabajadores en insulinoresistencia, asociándose 3 veces más al riesgo de presentar esta alteración, aunque con valores no significativos.

Es necesario hacer reconocimiento que tanto los valores de los componentes de SM según IDF como los otros marcadores, hubo un ascenso en sus valores tanto en los trabajadores con SM como en los que cursaron con insulinoresistencia

donde se establece la tendencia a la asociación de todos estos componentes que forman parte de desórdenes metabólicos que a pesar de ser ya conocidos desde años atrás continúan siendo precursores de Diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares y por lo tanto un problema de salud pública, aun mas siendo la población a estudio , una población con acceso a información y atención médica, por lo tanto considerando que esta información puede ser traspolable para la evaluación de nuestra población en general.

CONCLUSIÓN

En el presente estudios se demostró que hay asociación entre síndrome metabólico e insulinoresistencia en trabajadores no diabéticos del Hospital Roberto calderón G.

El 30% de los trabajadores del Hospital Roberto calderón G. cursaron con síndrome metabólico, predominando el sexo femenino sobre el masculino de los cuales en todos se demostró la presencia de insulinoresistencia.

El 82.9% de la población a estudio cursaron con insulinoresistencia siendo el sexo femenino en el que mayormente predominó.

De los criterios de síndrome metabólico el índice de masa corporal y el perímetro abdominal fueron en los cuales se encontró mayor asociación con insulinoresistencia, encontrándose significancia estadística.

Entre los otros marcadores de síndrome metabólico se encontró que el fibrinógeno tuvo una mayor asociación con insulinoresistencia como marcador temprano de esta enfermedad.

RECOMENDACIONES

Dar a conocer a las autoridades de nuestra unidad, los resultados del estudio con el fin de que se gestione la integración de reactivos de marcadores como insulina sérica, hemoglobina glucosilada y fibrinógeno en el laboratorio central de manera que se realicen en los pacientes que tienen factores de riesgo para síndrome metabólico.

Realizar un plan de intervención en los trabajadores que se diagnosticó síndrome metabólico e insulinoresistencia, con el objetivo de prevenir la progresión a Diabetes mellitus o enfermedades cardiovasculares.

Modificar por las autoridades correspondiente plan de alimentación de trabajadores de la unidad, con el objetivo de crear una dieta balanceada que no promueva el desarrollo de obesidad, como elemento clave de los criterios de síndrome metabólico.

Realizar un estudio que incluya a una población más grande en el que se valoren otros marcadores de aparición precoz y su asociación con Síndrome metabólico e insulinoresistencia al igual que la valoración del riesgo cardiovascular, con el fin de detectar poblaciones de riesgo y realizar intervenciones oportunas.

ANEXO

Tabla N°1. Características basales de los trabajadores del Hospital Escuela Roberto Calderón

		n= 70		
sexo		N		%
Masculino		32	▶	47.5
Femenino		38	▶	54.3
Criterios SM				
Perímetro abdominal anormal				
	Masculino	28		40
	Femenino	42		60
Presión arterial sistólica mg/dl alterada		11	▶	15.7
Presión arterial diastólica mm/Hg alterada		59	▶	84.3
Glucosa en ayunas mg/dl alterada		17	▶	24.3
Triglicéridos mg/dl alterada		33	▶	47.1
HDL colesterol mg/dl alterada				
	masculino	39	▶	55.7
	femenino	31	▶	44.3
Otros				
Acido úrico mg/dl alterada		1	▶	1.4
Fibrinógeno mg/dl alterada		33	▶	41.1
Hemoglobina glucosilada alterada		6	▶	8.6
Colesterol VLDL mg/dl alterada		39	▶	55.7
Colesterol LDL mg/dl alterada		11	▶	15.7
TGO U/L alterada		15	▶	21.4
TGP U/L alterada		27	▶	38.6
Insulinorresistencia- HOMA		58	▶	82.9

Fuente: Instrumento de Recolección

Tabla N°2. Criterios de SM según IDF de los trabajadores del Hospital Roberto Calderón G.

	Con SM n = 21				Sin SM n = 49				Total n = 70			
	\bar{x}	\pm DE	Mínimo	Máximo	\bar{x}	\pm DE	Mínimo	Máximo	\bar{x}	\pm DE	Mínimo	Máximo
Edad en años	39,28	\pm 10,74	24	59	37,57	\pm 12,07	24	62	38,09	\pm 11,63	24	62
IMC m	30,63	\pm 4,91	22,86	41	27,73	\pm 4,84	18	39,9	28,60	\pm 5,00	18	41
Perímetro abdominal en cm	98,76	\pm 13,09	80	124	90,68	\pm 11,21	67	122	93,10	\pm 12,29	67	124
Presión arterial sistólica mg/dl	123,80	\pm 14,65	90	140	118,57	\pm 16,96	100	180	120,14	\pm 16,37	90	180
Presión arterial diastólica mm/Hg	76,66	\pm 8,56	60	90	74,90	\pm 8,93	60	100	75,43	\pm 8,79	60	100
Glucosa en ayunas mg/dl	103,57	\pm 24,10	76	189	88,71	\pm 10,90	68	137	93,17	\pm 17,26	68	189
Triglicéridos mg/dl	130,85	\pm 60,85	43	306	173,57	\pm 102,06	50	479	160,76	\pm 93,32	43	479
HDL colesterol	33	\pm 10,56	14	49	37,78	\pm 14,21	12	75	36,34	\pm 13,33	12	75
		NO	%			NO	%			NO	%	
Sexo femenino		16	22.8			22	31.4			38	54.2	
Sexo Masculino		5	7.1			27	38.5			32	47.5	

Fuente: Instrumento de Recolección

Tabla N°3. Otros marcadores de SM de los trabajadores del Hospital Escuela Roberto Calderón G.

	con SM n=21				sin SM n=49				total n= 70			
	\bar{x}	\pm DE	Mínimo	Máximo	\bar{x}	\pm DE	Mínimo	Máximo	\bar{x}	\pm DE	Mínimo	Máximo
Ácido úrico mg/dl	4,77	\pm 1,50	2,00	7,00	4,56	\pm 1,76	1,20	9,10	4,63	\pm 1,68	1,20	9,10
Fibrinógeno mg/dl	398,62	\pm 73,37	293,00	534,00	332,55	\pm 67,62	184,00	518,00	352,37	\pm 75,31	184,00	534,00
Hemoglobina glucosilada%	6,09	\pm 0,59	5,45	7,48	5,64	\pm 0,39	4,89	6,62	5,78	\pm 0,50	4,89	7,48
Insulina plasmática Uu/ml	26,55	\pm 22,17	9,59	106,40	21,91	\pm 26,92	3,36	172,40	23,30	\pm 25,52	3,36	172,40
Lactatodeshidrogenasa mg/dl	179,10	\pm 36,43	95,00	252,00	175,06	\pm 43,56	88,00	295,00	176,27	\pm 41,33	88,00	295,00
Colesterol VLDL mg/dl	29,29	\pm 16,97	9,00	67,00	36,90	\pm 25,58	10,00	142,00	34,61	\pm 23,48	9,00	142,00
Colesterol LDL mg/dl	77,90	\pm 39,42	21,00	165,00	82,76	\pm 48,10	10,00	200,00	81,30	\pm 45,44	10,00	200,00
TGO UI/L	77,90	\pm 39,42	21,00	165,00	82,76	\pm 48,10	10,00	200,00	81,30	\pm 45,44	10,00	200,00
TGP UI/L	31,52	\pm 20,48	11,00	93,00	35,50	\pm 27,21	5,70	169,00	34,31	\pm 25,30	5,70	169,00

Fuente: Instrumento de Recolección

Tabla N°4. Criterios de SM según IDF y su relación con insulinorresistencia en los trabajadores del Hospital Escuela Roberto Calderón G.

	con SM Con insulinorresistencia n =21				Sin SM 49 con insulinorresistencia n=37				sin insulinorresistencia n=12				n=70
	\bar{x}	\pm DE	Mínimo	Máximo	\bar{x}	\pm DE	Mínimo	Máximo	\bar{x}	\pm DE	Mínimo	Máximo	
Edad en años	39,29	\pm 10,74	24,00	59,00	38,86	\pm 12,80	24,00	62,00	33,58	\pm 8,74	27,00	59,00	
IMC kg/m ²	39,29	\pm 10,74	24,00	59,00	29,06	\pm 4,50	18,67	39,90	23,62	\pm 3,36	18,00	28,90	
Perímetro abdominal cm	98,76	\pm 13,09	80,00	124,00	93,63	\pm 10,85	69,00	122,00	81,58	\pm 6,57	67,00	90,00	
Presión arterial sistólica mm/Hg	123,81	\pm 14,65	90,00	140,00	119,46	\pm 15,45	100,00	180,00	115,83	\pm 21,51	100,00	180,00	
Presión arterial diastólica mm/Hg	76,67	\pm 8,56	60,00	90,00	75,14	\pm 8,37	60,00	90,00	74,17	\pm 10,84	60,00	100,00	
Glucosa en ayunas mg/dl	103,57	\pm 24,10	76,00	189,00	90,14	\pm 11,32	74,00	137,00	84,33	\pm 8,44	68,00	97,00	
Triglicéridos mg/dl	30,63	\pm 4,91	22,86	41,00	29,06	\pm 4,50	18,67	39,90	23,62	\pm 3,36	18,00	28,90	
HDL colesterol mg/dl	33,00	\pm 10,56	14,00	49,00	37,11	\pm 15,09	12,00	75,00	39,83	\pm 11,40	19,00	61,00	
		NO	%										
Sexo femenino		33	47.2										
sexo masculino		25	35.7										

Fuente: Instrumento de Recolección

Tabla N°5. Otros marcadores de SM y su relación con insulinoresistencia en los trabajadores del Hospital Escuela Roberto Calderón G.

	Sin SM 49											
	con SM				con insulinoresistencia				sin insulinoresistencia			
	Con insulinoresistencia n=21				n=37				n =12			
	\bar{x}	\pm DE	Mínimo	Máximo	\bar{x}	\pm DE	Mínimo	Máximo	\bar{x}	\pm DE	Mínimo	Máximo
Ácido úrico mg/dl	4,77	\pm 1,50	2,00	7,00	4,63	\pm 1,70	1,20	8,70	4,36	\pm 1,99	1,60	9,10
Fibrinógeno mg/dl	398,62	\pm 73,37	293,00	534,00	339,81	\pm 73,24	184,00	518,00	310,17	\pm 40,97	221,00	358,00
Hemoglobina glucosilada %	6,09	\pm 1,59	5,45	7,48	5,69	\pm 0,37	5,02	6,56	5,51	\pm 0,42	4,89	6,62
Insulina plasmática Uu/ml	26,55	\pm 22,17	9,59	106,40	26,99	\pm 29,27	6,00	172,40	6,24	\pm 1,70	3,36	8,60
Lactatodeshidrogenasa mg/dl	179,10	\pm 36,43	95,00	252,00	174,16	\pm 43,11	88,00	295,00	177,83	\pm 46,77	102,00	295,00
Colesterol VLDL mg/dl	29,29	\pm 16,97	9,00	67,00	37,92	\pm 26,62	10,00	142,00	33,75	\pm 22,86	12,00	80,00
Colesterol LDL mg/dl	77,90	\pm 39,42	21,00	165,00	82,70	\pm 50,07	10,00	200,00	82,92	\pm 43,46	28,00	147,00
TGO UI/L	26,43	\pm 14,30	14,00	66,00	30,97	\pm 16,35	14,00	87,00	22,42	\pm 7,19	13,00	36,00
TGP UI/L	31,52	\pm 20,48	11,00	93,00	39,26	\pm 29,61	5,70	169,00	23,92	\pm 12,89	10,00	50,00

Fuente: Instrumento de Recolección

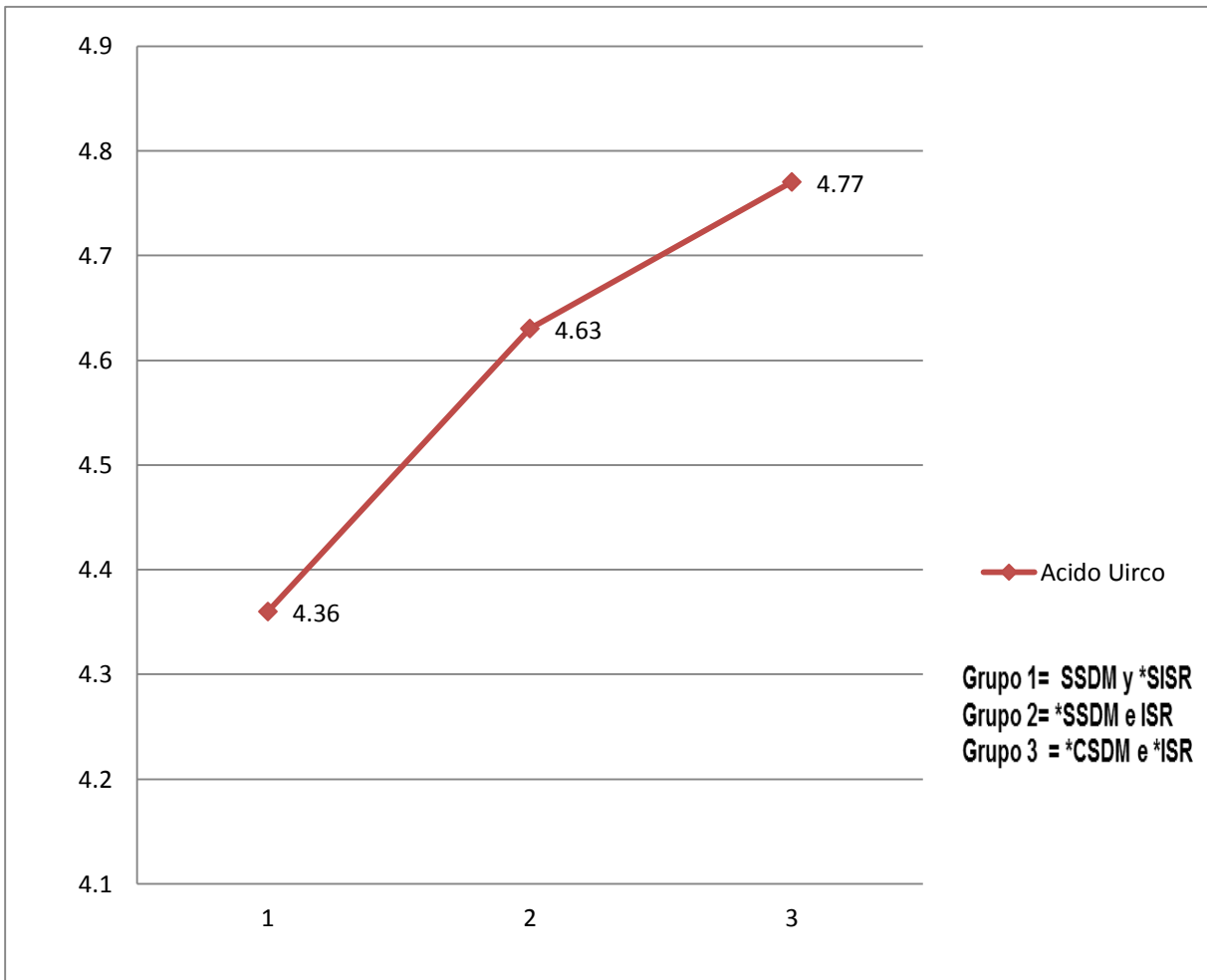
Tabla N°6 Asociación entre Criterios de SM según IDF e Insulinoresistencia en los trabajadores del Hospital Escuela Roberto Calderón G.

	con insulinoresistencia n=58		sin insulinoresistencia n =12		OR (IC95%)	p
		%		%		
Síndrome metabólico	21	30%	0		1.5(1.29-1.90)	0.01
criterios SM						
IMC alterado	49.00	70%	4.00	5.7%	10 (2.6 - 43.9)	0.0001
perímetro abdominal alterada	56.00	80%	8.00	11.4%	1.2(1.50-2.47)	0.002
presión arterial sistólica alterada	18.00	25%	4.00	5.7%	2.2(0.2-19.8)	0.4
presión arterial diastólica alterada	36.00	51.4%	5.00	7.00%	1.5(0.8-15.6)	0.6
glucosa en ayunas alterada	16.00	22%	0.00		1.17(1.17-1.61)	0.03
triglicéridos alterados alterada	31.00	44%	6.00	8.5%	1.1(0.3-3.9)	0.8
HDL colesterol alterada	24.00	34.2%	4.00	5.7%	2.4(0.6-9)	0.1
Otros						
Acido úrico alterada	0		1	1.4%	0.9(0.7-1.0)	0.02
Fibrinógeno alterada	28	40%	3	4.2%	3 (0.7-13)	0.09
Hemoglobina glucosilada alterada	5	7%	1	1.4%	1.03(0.1-9.7)	0.9
TGO alterada	25	35.7%	2	2.8%	3.7(0.76-18.84)	0.08
TGP alterada	14	20%	1	1.4%	3.5(0.41-29.5)	0.2

Fuente: Instrumento de Recolección

GRAFICO 1.

Otros marcadores de SM de los trabajadores del Hospital Escuela Roberto Calderón G.

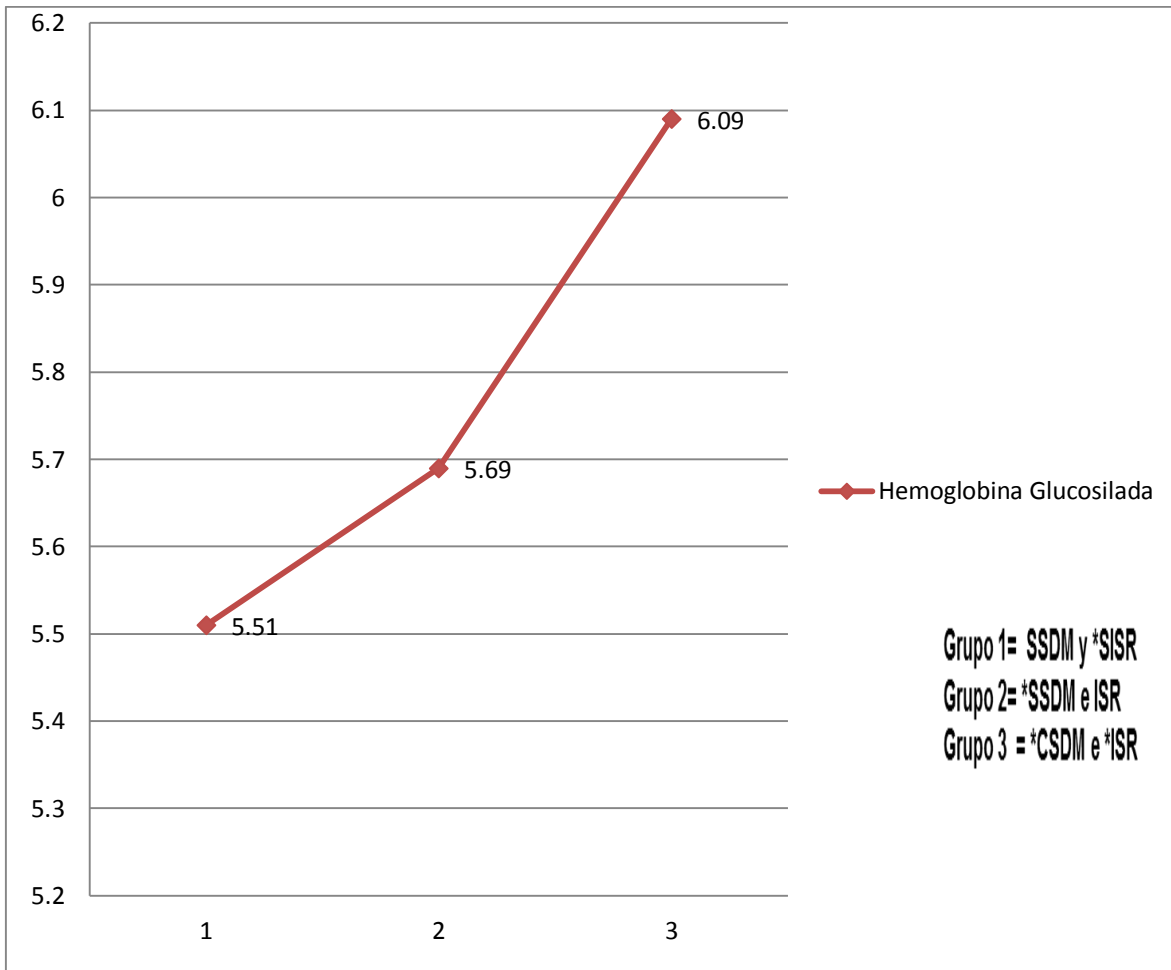


Fuente: Tabla N 3

*SSDM: Sin Síndrome Metabólico,*SISR: Sin Insulinoresistencia,*ISR: Con Insulinoresistencia, *CSDM: Con Síndrome Metabólico

GRAFICO 2.

Otros marcadores de SM de los trabajadores del Hospital Escuela Roberto Calderón G.

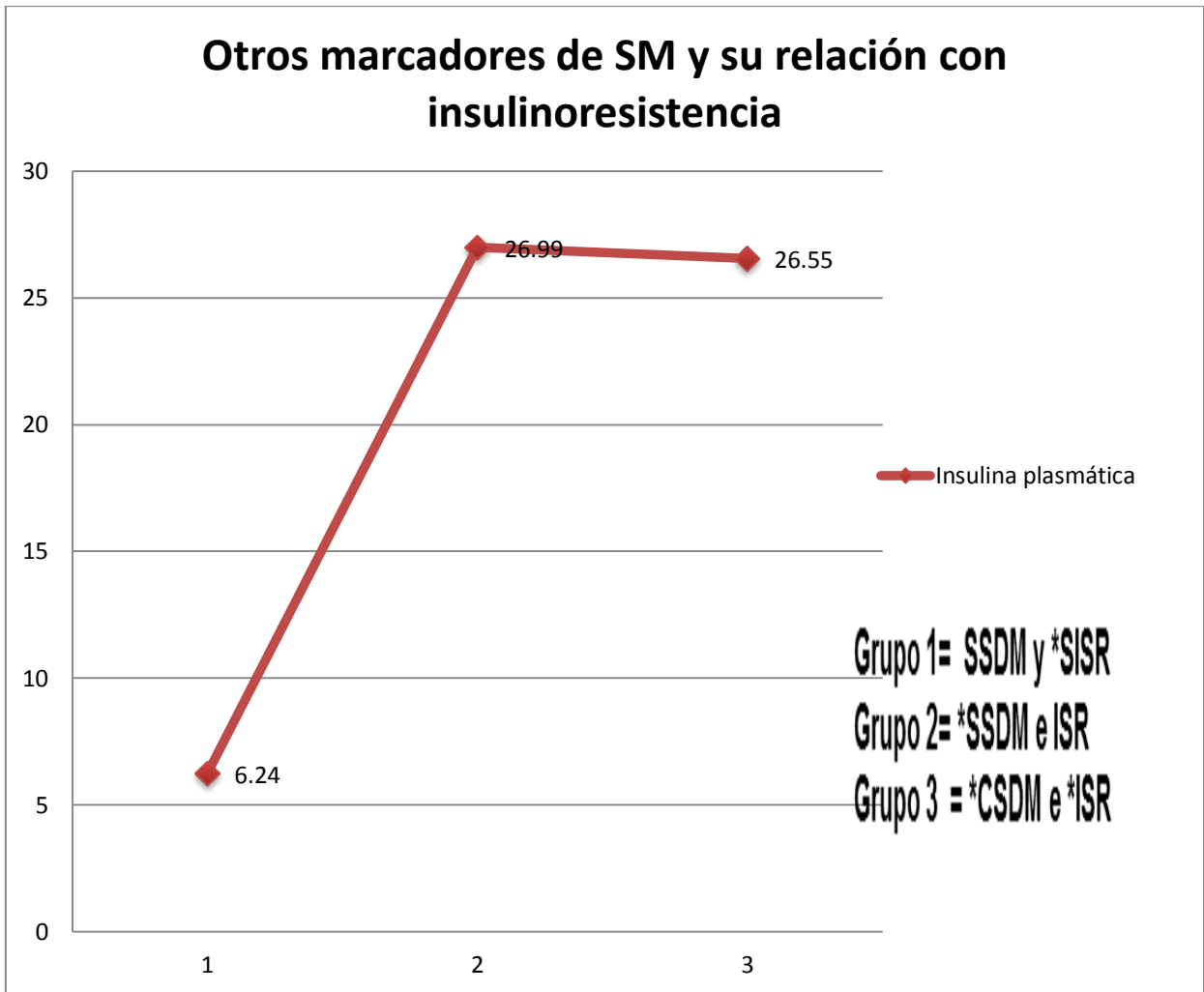


Fuente: Tabla N 3

*SSDM: Sin Síndrome Metabólico,*SISR: Sin Insulinoresistencia,*ISR: Con Insulinoresistencia, *CSDM: Con Síndrome Metabólico

GRAFICO 3

Otros marcadores de SM de los trabajadores del Hospital Escuela Roberto Calderón G.

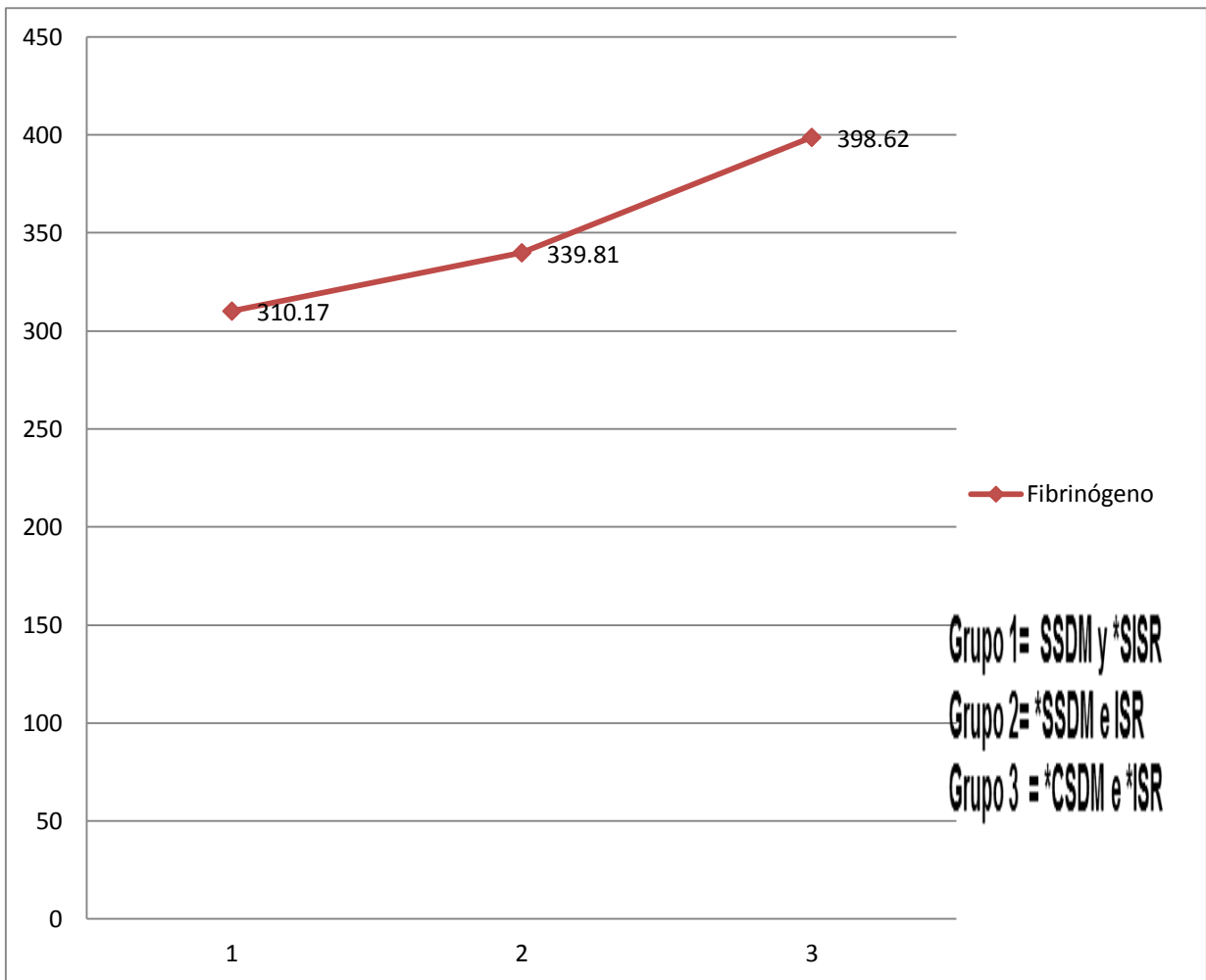


Fuente: Tabla N 3

*SSDM: Sin Síndrome Metabólico, *SISR: Sin Insulinoresistencia, *ISR: Con Insulinoresistencia, *CSDM: Con Síndrome Metabólico

GRAFICO 4.

Otros marcadores de SM de los trabajadores del Hospital Escuela Roberto Calderón G.



Fuente: Tabla N3

*SSDM: Sin Síndrome Metabólico, *SISR: Sin Insulinoresistencia, *ISR: Con Insulinoresistencia, *CSDM: Con Síndrome Metabólico

Ficha de recolección de datos

Datos básicos	
Edad----- sexo: masculino----- femenino-----	
Criterios IDF para el síndrome metabólico	
PA: _____ Sistólica: ≥ 130 mmHg Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Diastólica: ≥ 85 mmHg Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Cintura: _____ F > 80 cm Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> M > 90 cm Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> IMC: _____ Mayor de 28 si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
HDL: _____ ≥ 40 mg/dl en varones Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ≥ 50 mg/dl en mujeres Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Triglicéridos: _____ ≥ 150 mg/dL Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Glicemia en ayuna -----
otros	otros
Ácido úrico----- Hemoglobina glucosada----- LDH----- TGO----- TGP----- Colesterol LDL----- Colesterol VLDL-----	Insulina sérica: _____ Fibrinógeno: _____ Insulinorresistencia según HOMA -----

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

NÚMERO	INDICADOR	DEFINICION	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDAD
1	Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Obtenido a través de ficha de recolección.	Número de años
2	Sexo	Característica sexual secundaria.	Obtenido a través de ficha de recolección	1: Masculino 2: Femenino
3	Criterios de Síndrome Metabólico según IDF	Si cumple más de dos de los siguientes criterios: Principal Obesidad central: cintura \geq 94 cm (V) o \geq 80 cm (M) TA \geq 130/85 mmHg o Tto previo Glucemia \geq 100 mg/dl o Tto previo HDLc $<$ 40 mg/dl (V) o $<$ 50 mg/dl (M) o Tto previo TG \geq 150 mg/dl o Tto previo	Obtenido a través de ficha de recolección.	1: No 2: Si
4	Insulinoresistencia	Disminución de la respuesta fisiológica de los tejidos a la acción de la insulina por método HOMA. >2.5	Obtenido a través de ficha de recolección.	1:NO 2:SI

5	Otros marcadores de síndrome metabólico	<p>Ácido úrico, AST,ALT ácido arico, Hemoglobina glucosilada, colesterol LDL, fibrinógeno, Insulina sérica Lactatodeshidrogenasa,Colesterol VLDL</p>	Obtenido a través de ficha de recolección	<p>1:NO 2:SI</p>
---	---	---	---	---------------------------------------

BIBLIOGRAFIA

1. Dr. Eduardo Bonnin Erales y Col. Síndrome Metabólico y Obesidad. México D.F. Editorial Alfil 2008.
2. Angelos A. PhD Y Col. Asociación entre ácido úrico y marcadores de la función hepática con el Síndrome Metabólico en edad media, sobrepeso, y la obesidad. *The endocrinologist* 2010; 20:312-315.
3. Antonio González Chávez, Elvira Alexandra Rosaycol. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Revista mexicana de cardiología*. México D.F. 1999; 10(1):3-19.
4. Elena Sofía Lagranjas y Col. Población indígena en transición. Una evaluación de Síndrome Metabólico y sus factores asociados entre los Tobas del Norte de Argentina. *Ann Hum Biol*, 2015; 42(1) 84-90.
5. Steve W. Blum. La variación en el riesgo de progresión entre etapas de glicemia a través de diferentes valores de índice de masa corporal. *EEUU. Current Medical Research and opinión*. Vol 31, N 1, 2015, (15-124).
6. Paul Zimmet, K George mm Alberti y Manuel Senalio Una nueva definición medular del síndrome metabólico propuesta por la federación internacional de diabetes. *Fundamentos y resultados Instituto internacional de diabetes Australia Rv cardiología* 2005; 58 (12) :137 1 - 6
7. Gerald M. Raven y Col. Hipertensión Arterial y asociación con anomalías metabólicas, el rol de la Resistencia de insulina en el sistema adrenal. Universidad de Stanford California. *The New England Journal Of Medicine*, Febrero 1996 Vol 334, N 6, de la pag 374 a las 381.
8. Guentha Bodan MD. Nervio obesidad y Resistencia a la insulina, Hospital de Filadelfia, *New England MD* 349; noviembre 2003
9. Dr. Ángel González. Resistencia a la insulina. *Sociedad Mexicana de Hipertensión arterial*
10. Gerald I Shulman MD. PhD. La grasa ectópica en Resistencia a la insulina, dislipidemia y enfermedad cardiometabolica. *Sociedad médica de Massachusetts. New England MD*, 2014, : 37: 1135 – 41
11. Sara Farrais Villalba. Estudio de la resistencia a la insulina en la población adulta de canario, 2012 – 2013

12. Raúl Ganilo, Mario Pino, Marcos Callotto. Índice de insulinoresistencia en grupos poblacionales del sur de Argentina. Universidad del sur, Bahía Blanca. Provincia de Buenos Aires. Rev Cardiología de Argentina. 2000, vol 68 N5
13. Ali. R. Kenanatti y Col. Una forma de síndrome metabólico asociado a mutación en el gen DYRK 1B. Departamento de Medicina Interna en IRAN. New England MD 2014, 370: 1909 – 19
14. Alberto Grima Serrano y cols. Síndrome metabólico como factor de riesgo cardiovascular. Valencia España. Rev española de cardiología 2005; 5: 16 D – 200 D
15. Gisela Unger, Silvia Fabiana Benozzi y cols. Triglicéridos e índice de glicemia, uso con indicador de resistencia a insulina. Departamento de biología. Unidad del Sur, Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires. Endocrinología y nutrición 2014; 61 (10): 533- 540
16. Joselyn Rojas MD – MSC y cols. Componente epidemiológico de síndrome metabólico en el municipio de Maracaibo, Venezuela. Centro de Investigación de Endocrinología y metabolismo, Facultad de Medicina, Dr. Félix Gómez. Vol 3 N 2 año 2013
17. M. López, L vigil. Uricemia y síndrome metabólico en pacientes con Hipertensión Arterial. Unidad de Hipertensión arterial del servicio de Medicina Interna Móstoles. Madrid España.
18. Martín Laclaustra Gimeno, Clara Bergia Montes. Síndrome metabólico, concepto y fisiopatología. Instituto Argones de ciencias de salud. Zaragoza España. Revista española de cardiología 2005; 5 ; 3D – 10 D
19. Montserrat León Latre. Eva Andrés. Relación entre síndrome metabólico y la mortalidad de la cardiopatía isquémica en España. Unidad de investigación cardiovascular. Instituto Argones de ciencia en salud. Zaragoza España. Revista española de cardiología. 2009; 62 (12); 1469 – 1472
20. Carlos Andrés Pineda MD. Síndrome Metabólico, historia y criterios. Unidad de Cali Colombia. Revista colombiana vol 39, N1 , 2008, Enero-Mayo
21. Alberto Cordero, Eduardo Alegría y col. Prevalencia del Síndrome Metabólico. Departamento de cardiología clínica de Navarro, Pamplona, España. revista Española de Cardiología. 2005;5:11D-5D
22. Antonio González Chávez y col. Prevalencia de Síndrome Metabólico en adultos mexicanos no diabéticos y el uso de criterios de OMS, NCEP, ATP III e IDF. Hospital general 2008.

