

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POSTGRADO

Resistencia a la insulina en mujeres adultas con sobrepeso y obesidad de acuerdo a su grasa visceral

TESIS para optar el Grado de: Magíster en Nutrición con mención en nutrición clínica

AUTOR

Pajuelo Ramírez, Jaime Renato

ASESOR:

Fredy Valdivia Fernández-Dávila

LIMA – PERÚ 2006

RESUMEN .	1
SUMMARY . .	3
I. INTRODUCCION . .	5
II. MATERIAL Y METODOS .	9
Diseño .	9
Muestra .	9
Indicadores antropométricos . .	10
Indicadores bioquímicos .	10
Análisis de la información .	11
III. RESULTADOS .	13
IV. DISCUSION .	23
V. CONCLUSIONES .	33
VI. RECOMENDACIONES . .	35
VI. BIBLIOGRAFIA .	37
ANEXO 1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres de edad fértil .	43

RESUMEN

Objetivo: determinar la presencia de Resistencia a la Insulina (RI) y del Síndrome Metabólico (SM) en mujeres adultas con sobrepeso y obesidad.

Material y métodos: se estudiaron 60 mujeres adultas, comprendidas entre los 20 a 40 años de edad.

A todas se les tomó el peso y la talla para calcular su Índice de Masa Corporal (IMC) y poder incorporarlas al grupo con sobrepeso (entre 25.1 a 29.9 kg/m²) y obesidad (de 30 a más kg/m²). Así mismo se les midió la circunferencia de la cintura (CC) en la línea axilar media entre el borde inferior de la última costilla y el reborde superior de la espina ilíaca.

Los indicadores bioquímicos dosados son: glicemia basal, insulina basal, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, LDL y VLDL. La determinación de la RI se hizo mediante el Índice HOMA, considerando como valor diagnóstico igual o mayor de 2.7. Para el SM lo recomendado por el ATP III.

Resultados: la presencia de RI alcanza a un 4 y 31.4% en las mujeres con sobrepeso y obesidad respectivamente. El SM está presente en el 28% de las mujeres con sobrepeso y en el 30% de las obesas. En relación a la CC, las mujeres que tienen una CC por encima del 50 percentil, el 33.3% presentan RI y el 37% SM. Por el contrario las que tienen una CC por debajo del 50 percentil el 3.7% tienen RI y el 27% SM. Las que presentan una CC por encima del 50 percentil tienen un promedio de insulinemia de 10.28 uUI/ml, mientras las que se encuentran por debajo del 50 percentil tienen 6.32 Uui/ml. El valor del 50 percentil para la población estudiada es de 110 cm. Dentro de los factores de riesgo de acuerdo a grupos de edad, las de mayor edad (30 a 40 años) presentan mayor riesgo por la presencia de SM y CC que las de menor edad (20 a 30 años). El IMC y la CC muestran una correlación significativa.

Conclusiones: el riesgo que de por sí representa el tener un IMC y una CC por encima de los valores normales se ve incrementado por la presencia de alteraciones metabólicas que de alguna manera van a condicionar problemas cardiovasculares. La tendencia epidemiológica de estas enfermedades augura un aumento sostenido en función del tiempo, siempre y cuando no se tomen medidas para enfrentar esta situación.

Recomendaciones: Promover medidas que giren alrededor de cambios en los estilos de vida, sustentados en una alimentación adecuada y en una promoción sostenida de actividad física.

SUMMARY

Objective: To determine the presence of Insuline Resistance (IR) and Metabollic Syndrome (MS) in adult female with overweight and obesity.

Material and Methods: 60 adults female aged 20 to 40 years were studied.

All were weighed and heighted to calculate their Body Mass Index (BMI) in order to include them to the group with overweight (between 25.1 to 29.9 kg/m²) and obesity (30 and over kg/m²). Likewise their waist circumference (WC) was taken midway between the tenth rib and the iliac crest.

The biochemical ratios dosed were: basal glycemia, basal insuline, total cholesterol, trigliceridos, cholesterol HDL, LDL and VLDL. The IR determination was made through HOMA index, considering as diagnosis value equal or higher than 2.7. For the MS it was used the ATPIII recommendation.

Results: The presence of IR reaches to 4 and 31.4% in females with overweight and obesity respectively. The MS is present in 28% of females with overweight and in 30% of obese. As to WC, females who have WC over 50 percentile, 33.3% report IR and 37% MS. On the contrary, those who have WC under 50 percentile, 3.7% record IR and 27% MS. Those with a WC over 50 percentile have an insulinemia average of 10.28 uUI/ml, while the ones which are under the 50 percentile have 6.32 uUI/ml. The value of 50 percentile for the population studied is 110 cm. The risk factors within group of ages, the adult ones (30 to 40 years) appear which higher risk due to the presence of MS and WC, than the younger (20 to 30 years). The BMI and WC show a correlation significantly statistic with insulin and HOMA.

Conclusions: The risk that itself represents to have a BMI and WC over normal values is increased by the presence of metabolic alterations, which in some way will condition cardiovascular problems. The epidemiologic tendency of these diseases previews a sustained increase along time, if no measures are taken to confront this situation.

Recommendations These measures are widely known and are around changes in lifestyles, sustained in an adequate feeding and a sustained promotion of physical activity.

I. INTRODUCCION

El proceso de globalización que vive el mundo contemporáneo ha conllevado a la aparición, en forma emergente, de un grupo de enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad, hipertensión arterial, dislipidemias y diabetes mellitus tipo 2. Estas enfermedades son más prevalentes en los grupos adultos y significan un alto costo social y económico, tanto para las personas como para los gobiernos.

El sobrepeso y la obesidad están considerados como una enfermedad de tipo crónica y de etiología multifactorial. El conocimiento actual sobre su desarrollo es incompleto pero compromete la integración entre aspectos sociales, psicológicos, culturales, fisiológicos, metabólicos y en menor medida genética.

En el Perú, el sobrepeso y la obesidad, en mujeres en edad fértil se ha incrementado en estos últimos 28 años, los estudios a nivel nacional que empezaron el año 1975 (1) con el 36.7% de prevalencia, hasta el 2003, en el estudio realizado por el Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN) (2) con 46.5% muestran un aumento del 10%.

Las últimas cifras reportadas permiten aseverar que prácticamente una de cada dos mujeres se encuentra en riesgo cardiovascular y esto ya ha sido reportado por la ENDES del 2000 (3).

El sobrepeso y la obesidad juegan un papel importante en la fisiopatología de la resistencia a la insulina (RI) y enfermedades cardiovasculares asociadas. En presencia de estas enfermedades, la sensibilidad a la insulina disminuye un 20 a 30% cuando el individuo presenta más de un 35% de su peso corporal ideal, sin embargo la tolerancia a

la glucosa puede mantenerse normal por el aumento compensatorio de insulina por la célula beta pancreática (4)

Este cuadro se hace más dramático cuando el aumento de la grasa de depósito se encuentra más localizada en la zona visceral lo que se conoce como obesidad de localización central.

En 1956 Vague observó que los pacientes que mostraban un patrón de obesidad de la parte central o superior del cuerpo tenían una predisposición a la diabetes, la aterosclerosis y la gota (5). En estudios longitudinales de población realizados con varones y mujeres en Gothenburg, Suecia, que se llevaron a cabo entre 1967 y 1982 se encontró que la obesidad central, predecía la aparición de diabetes mellitas tipo 2, infarto de miocardio, angina de pecho, accidentes cerebro vasculares (ACV) y muerte.

A principio de los años ochenta se demostró que la obesidad central se asocia con resistencia a la insulina en el músculo esquelético, hiperinsulinemia, elevación de la presión arterial, aumento de los niveles plasmáticos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y disminución de los niveles plasmáticos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)(6).

Ashwell (7), fue uno de los primeros que describió la importancia de la toma de la circunferencia de la cintura (CC) como un indicador relacionado a una serie de problemas que apuntaban fundamentalmente a los riesgos cardiovasculares.

La regulación y la función metabólica del tejido adiposo visceral son muy distintas al tejido adiposo subcutáneo. Los productos del tejido adiposo visceral tienen acceso directo al hígado. El mecanismo en virtud del cual el tejido adiposo visceral causa resistencia a la insulina son los relacionados con los AGL (ácidos grasos libres), de los cuales se ha demostrado que interfieren con el efecto de la insulina de manera que disminuyen el metabolismo de la glucosa. (6).

Hace más de 35 años Randle propuso que el metabolismo de los AGL, da lugar a un incremento del citrato intracelular y que los niveles elevados de citrato ocasionan una inhibición de la enzima glucolítica fosfofructoquinasa y, por ende, una reducción de la glucólisis estimulada por la insulina (8-9).

Datos recientes, con el uso de tecnología de resonancia magnética, han demostrado que los AGL inhiben la cascada de acción de la insulina y bloquean el efecto de la insulina sobre la translocación de los transportadores de glucosa GLUT-4 desde los sitios de almacenamiento intracelular hacia la membrana plasmática, con lo cual disminuye el transporte de glucosa mediado por insulina hacia el interior de la célula (10).

La mayoría de los estudios concuerda que aproximadamente 25% de los individuos normales, 60 a 75% de las personas con Intolerancia a la Glucosa y cerca del 85% de las personas con diabetes mellitus tipo 2, tienen resistencia a la insulina (11).

La resistencia a la insulina se define clínicamente como un estado en el cual un incremento dado en la insulina plasmática en un individuo ocasiona un efecto menor de reducción de la glucosa plasmática que en la población normal.

La convergencia de una serie de factores de riesgo cardiovascular en un mismo individuo, ya fue descrita en la década de los sesenta, en forma casual y sin postular

ningún mecanismo fisiopatológico que pudiese explicar este fenómeno. Es recién en 1987, donde Reaven (12) denomina a este conjunto de factores como síndrome X sugiriendo que la resistencia a la insulina podría ser el mecanismo fisiopatológico común que incluso se podría presentar en pacientes no obesos. Sin embargo dos estudios, el de Framingham (13) y el Insulin Resistance Atherosclerosis Study (14) concluyen que si bien la RI puede ser el responsable de los factores mencionados, de ninguna manera sería de todos.

La American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) y el American College of Endocrinology (ACE) describen al Síndrome de Resistencia a la Insulina como aquella condición caracterizada por disminución de la sensibilidad a la insulina y un incremento compensador de la misma. Esta disfunción metabólica conduce a anormalidades con serias consecuencias clínicas que incluyen a enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de ovario poliquístico, hígado graso no alcohólico y otras enfermedades (15).

Poulet y colaboradores llamaron la atención sobre la relación de la obesidad visceral con el Síndrome Metabólico (SM) (16). Actualmente se usan criterios diagnósticos de la circunferencia de la cintura, para definir el componente de grasa corporal que contribuye al SM. Desde el punto de vista antropométrico y como traducción de un problema metabólico, la CC está cumpliendo un rol mucho más importante que el mismo Índice de Masa Corporal (IMC).

Dado que la tendencia epidemiológica del sobrepeso y la obesidad es a incrementarse es necesario estudiar en ellas la presencia o no de la RI y del SM, entidades que no necesariamente son iguales pero si están íntimamente relacionadas.

II. MATERIAL Y METODOS

Diseño

El presente estudio es de tipo básico, descriptivo, observacional, transversal, prospectivo.

Muestra

Se estudiaron a las primeras 60 mujeres que consultaron por sobrepeso y obesidad en el consultorio del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Las edades estuvieron comprendidas entre los 20 a 40 años de edad.

Criterios de inclusión. Mujeres de 20 a 40 años de edad que tengan los criterios antropométricos mencionados.

Criterios de exclusión: diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipertensión arterial, menopáusicas y alguna otra patología que altere el peso y/o la talla.

Indicadores antropométricos

Las medidas antropométricas tomadas, fueron el peso, la talla y la circunferencia de la cintura (CC). Con las dos primeras medidas se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) expresado en kilogramos sobre metro al cuadrado (kg/m²).

La circunferencia de la cintura, conjuntamente con el peso y la talla fueron tomados siguiendo la metodología internacionalmente aceptada (17) tomando en cuenta el reborde inferior de la última costilla y el reborde superior de la cresta ilíaca, en la distancia media se colocó el centímetro y se procedió a la lectura teniendo en cuenta una respiración normal. Esta medida se hizo tres veces y luego se promedió.

Para la clasificación del IMC se usó la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y como niveles diagnóstico los valores de ≥ 25 a < 30 y ≥ 30 kg/m² para definir sobrepeso y obesidad, respectivamente (18).

En el caso de la CC se utilizó los niveles de corte propuestos por Lean, que son entre >80 a ≤ 88 cm y mayor de 88 cm para identificar riesgo elevado y muy elevado, respectivamente (19)

Indicadores bioquímicos

Las medidas bioquímicas dosadas son: glicemia basal, insulina basal, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), C-LDL, C-HDL y C-VLDL

Se midió la Insulina por radioinmuno ensayo de fase sólida, donde insulina marcada con ¹²⁵I compete durante un tiempo fijo con la insulina de la muestra del paciente por sitios de unión al anticuerpo específico para la insulina. Debido a que el anticuerpo está inmovilizado en la pared de un tubo de polipropileno, la simple decantación de sobrenadante es suficiente para terminar la competencia y aislar la fracción de anticuerpo unido de la insulina marcada con el isótopo. La lectura del tubo en un contador gamma, proporciona entonces, un número (cuentas por minuto) que se convierte por medio de una curva de calibración en una medida de la insulina presente en la muestra del paciente.

La determinación de la resistencia de la insulina se hizo mediante el Índice HOMA (Modelo de Determinación de Homeostasis) que es la relación de los valores de Insulina Basal (uUI/mL) x glicemia basal (mmol/L)/22.5 (20). Se consideró como valor diagnóstico 2.7 (9- 21)

Se tomaron en cuenta, para los lípidos, los valores recomendados por el Panel de Expertos para el estudio del Colesterol (22) que se consignan más abajo; y para la glicemia los valores recomendados por la Asociación Americana de Diabetes (23).

El Síndrome Metabólico fue definido en aquellas personas que presentaban tres o más de las siguientes características, de acuerdo a los criterios diagnósticos propuestos por The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (22):

Circunferencia de la cintura (CC) > 88 cm.

TG \geq 150 mg/dL

C-HDL < 50 mg/dL

Glicemia en ayunas \geq 110 mg/dL

Presión arterial \geq 130 mmHg sistólica o \geq 85 mmHg diastólica.

Estas características son para el género femenino. Lo que corresponde a la letra (e) no ha sido considerado en el presente trabajo.

Análisis de la información

Los datos han sido analizados utilizando el paquete estadístico SPSS.

Los resultados se presentan usando medidas de tendencia central y su correspondiente medida de dispersión. Asimismo se usó de la correlación de Spearman y para la significación estadística la prueba t de Student.

El valor del 50 percentil de la CC, correspondiente a nuestro estudio es de 110 cm.

III. RESULTADOS

En la tabla 1 se puede observar la comparación del promedio de las diferentes variables de acuerdo a los dos grupos de estudio, sobrepeso y obesidad. Dentro de las variables antropométricas, las diferencias encontradas en el peso, IMC y CC tienen una diferencia significativamente estadística ($p < 0.001$), mientras que en las bioquímicas solamente presentan estas características la insulina y el HOMA.

La figura 1 muestra la prevalencia de mujeres con sobrepeso y obesidad que presentan un HOMA-IR por encima de 2.7 de acuerdo al criterio de Bonora (21). Se observa nítidamente que a mayor IMC mayor resistencia a la insulina. En las mujeres que se encuentran dentro de lo que se considera como obesidad, el rango de HOMA-IR va de 2.99 a 9.25. Tomando en cuenta a toda la población estudiada, el 20% de mujeres tiene RI, lógicamente el mayor peso de esta cifra está basado fundamentalmente por las obesas.

La presencia de hiperinsulinemia (> 17 uUI/ml) por encima del valor especificado sólo se encuentra en las mujeres que presentan un IMC por encima de 30 kg/m^2 (Figura 2). Este hallazgo viene a consolidar que la obesidad lleva implícito un mayor riesgo que el sobrepeso y por otro lado este riesgo tiene que verse incrementado en forma directa al aumento de la masa corporal.

En la figura 3 se puede observar que el valor promedio del HOMA-IR es prácticamente el doble en las mujeres cuyos valores de circunferencia de la cintura se encuentran por encima del valor correspondiente al 50 percentil de la muestra. Esto indica claramente la relación que existe entre la grasa visceral y la resistencia a la

insulina. El valor correspondiente al 50 percentil de nuestra población corresponde a 110 cm, muy por encima de los valores dados por Lean para mujeres (19).

El promedio de insulina en base a la circunferencia de cintura muestra que el grupo de mujeres que tienen valores de CC por encima del 50 percentil presentan un promedio de insulinemia mayor que las mujeres cuya CC se encuentra por debajo del valor correspondiente al 50 percentil (Figura 4).

En la figura 5 se puede observar el porcentaje de mujeres que tienen RI de acuerdo a los valores de CC. Nítidamente se muestra que aquellas cuyos valores de CC se encuentran por encima de la mediana o sea ubicados por arriba del 50 percentilo, un 33.3% presentan RI en relación a las mujeres cuyos valores de CC están por debajo del 50 percentilo que tienen sólo un 3.7%

En la figura 6 se puede observar la prevalencia de mujeres que presentan SM de acuerdo a su IMC. En todo el grupo estudiado el 29% lo tienen. La diferencia que se observa entre las mujeres con sobrepeso (28%) y las obesas (30%) no es significativa. Esto podría deberse a que la CC en la mayoría de mujeres con sobrepeso se encuentra por encima de los valores críticos (CC mayor de 88 cm)

La figura 7 muestra la prevalencia de mujeres que tienen Síndrome Metabólico de acuerdo a la circunferencia de la cintura. La población ha sido dividida en dos, tomando como nivel de corte el valor correspondiente al 50 percentil de la misma población. Se muestra una relación directa entre el incremento de la CC con la presencia del Síndrome Metabólico ya que el grupo de mujeres que su CC es menor tiene el 27% de Síndrome Metabólico, mientras que el otro grupo presenta un 37%.

En la figura 8 se muestra el porcentaje de mujeres que presentan SM de acuerdo a si tienen o no RI. Existe un 22.2% de mujeres que tienen SM pero no presentan RI, y un 50% que presenta SM y RI.

En la figura 9, se muestra los factores de riesgo de acuerdo a grupos etáreos. Dado que el grupo estudiado presenta un IMC considerado aumentado es de esperar que la CC también se incremente y eso explica la gran prevalencia de mujeres que tienen una CC por encima de 88 cm. Sin embargo tanto para la CC como para el SM hay mayor prevalencia en las mujeres de mayor edad.

La tabla 2 muestra los niveles de correlación entre el IMC y la CC con los indicadores bioquímicos. Ambos indicadores antropométricos presentan una correlación positiva y significativa estadísticamente, solamente con la insulina y con el HOMA ($p < 0.005$). El IMC tiene valores de correlación mayores que la CC.

En la tabla 3 se puede observar el promedio y desvío estándar de la edad y de los indicadores antropométricos según valores de HOMA. Se ha considerado como nivel de corte el valor de 2.7. Lo interesante es apreciar que el promedio del IMC y CC de los que presentan RI (> 2.7) es mucho mayor que el grupo no RI. La presencia o no de RI no tiene nada que ver con la edad, diferente a lo que sucede con el SM.

La tabla 4 muestra lo mismo que la tabla 3 pero con los valores bioquímicos. La diferencia encontrada para la insulina y glicemia era de esperar por cuanto son los que permiten calcular el HOMA. Las diferencias más significativas son con aquellos

indicadores que sirven para el diagnóstico del Síndrome Metabólico (TG y HDL) y que tienen una buena asociación con la RI.

Tabla 1. Promedio de las variables antropométricas y bioquímicas

	Sobrepeso	Obesidad	SE
Número	25	35	
Peso (kg)	66.9	84.5	<0.001
Talla (m)	1.56	1.57	NS
IMC (kg/m ²)	27.4	33.9	<0.001
Cintura (cm)	93.8	107.8	<0.001
Insulina (uUI/ml)	6.1	10.3	<0.001
G (mmol)	5.2	5.4	NS
HOMA	1.38	2.54	<0.001
CT (mg/dl)	201	1.87	NS
TG (mg/dl)	133	132	NS
HDL (mg/dl)	36.6	44.5	NS
VLDL (mg/dl)	26.7	27.5	NS
LDL (mg/dl)	139	120	NS

Prevalencia de mujeres con sobrepeso y obesidad que presentan Resistencia a la Insulina



Figura 1. Prevalencia de mujeres con sobrepeso y obesidad que presentan Resistencia a la Insulina

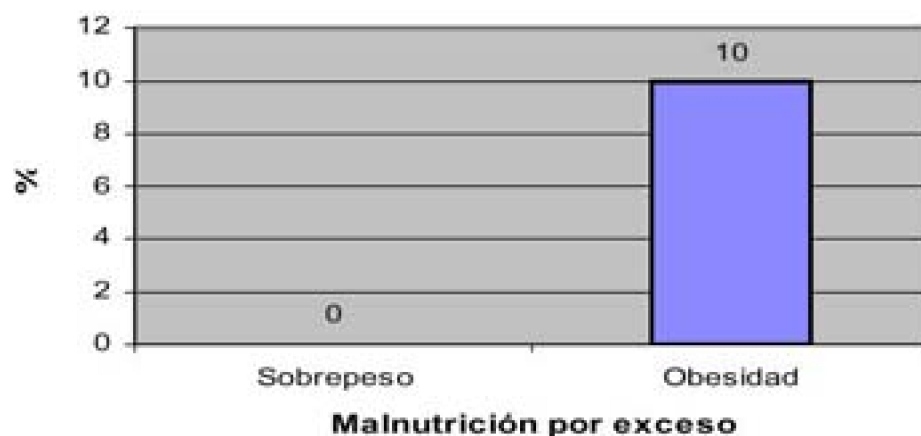


Figura 2. Porcentaje de mujeres con sobrepeso y obesidad que presentan hiperinsulinemia (>17uUI/mL)

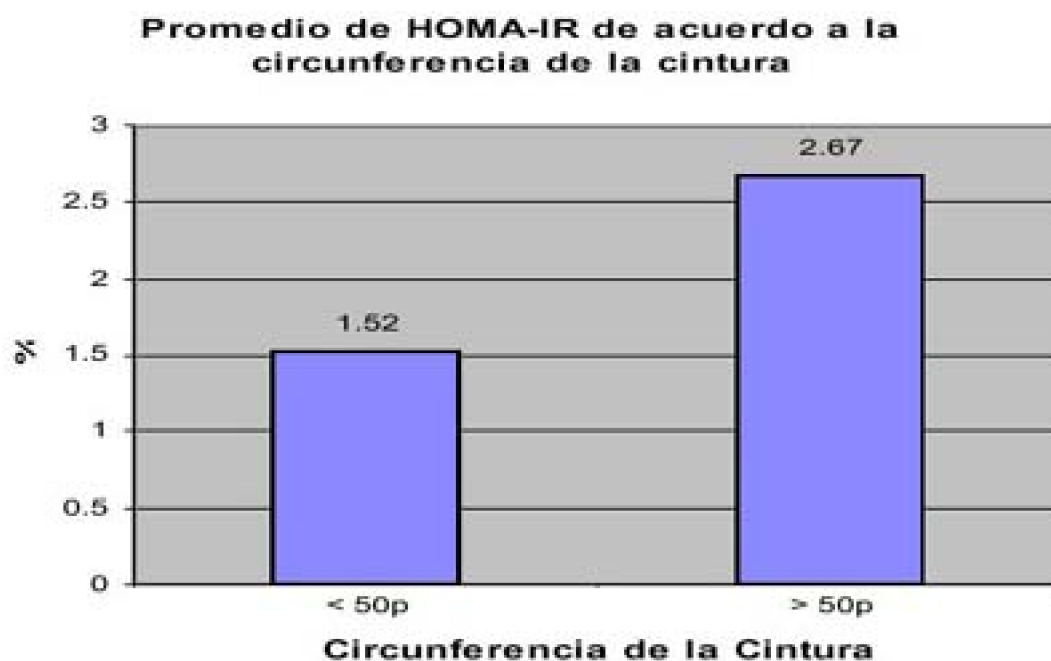


Figura 3. Promedio de HOMA-IR de acuerdo a la circunferencia de la cintura

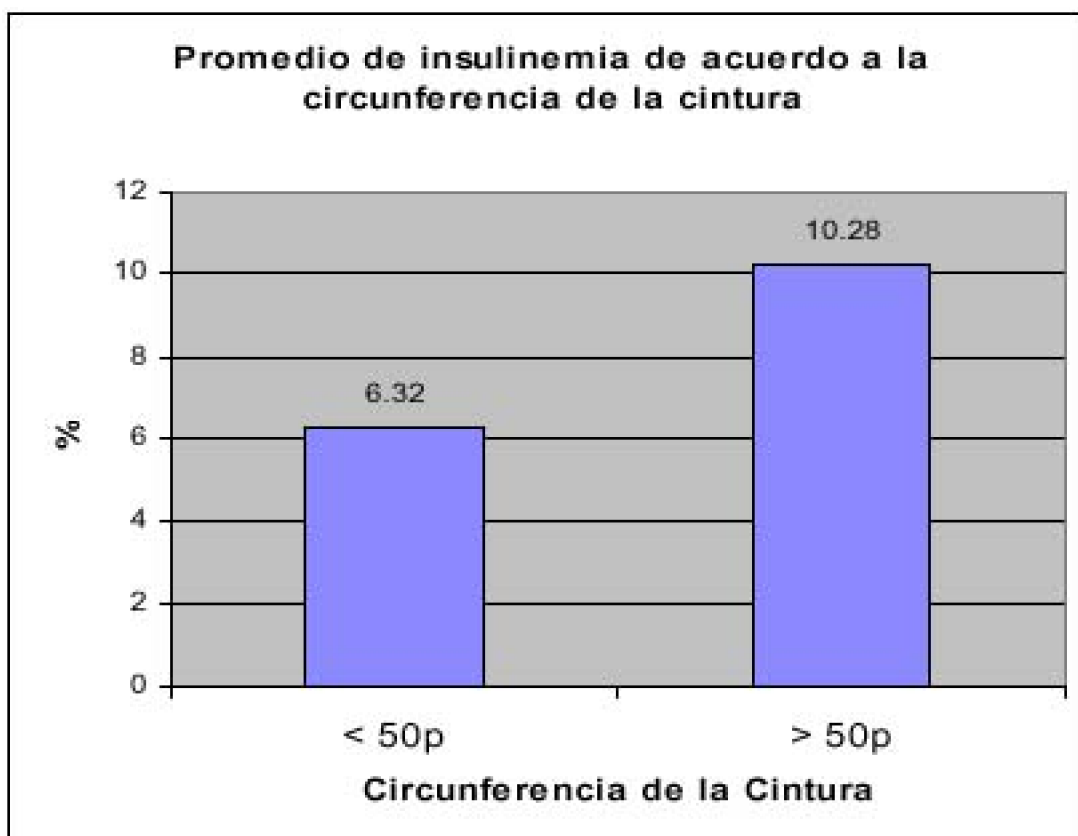


Figura 4. Promedio de insulinemia de acuerdo a la circunferencia de la cintura

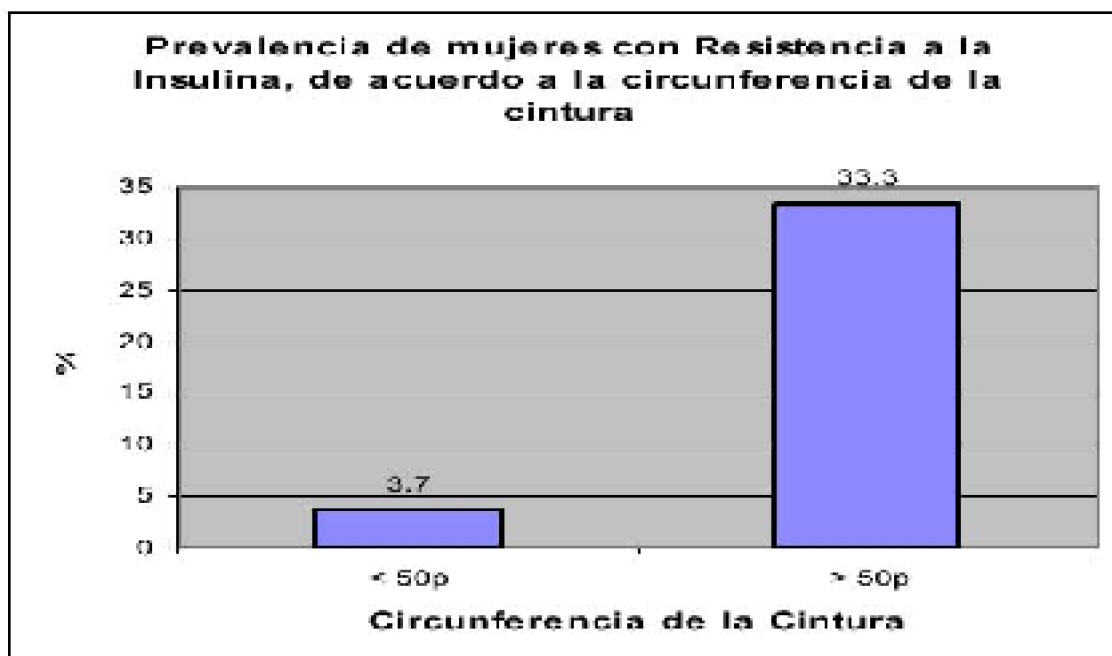


Figura 5 Prevalencia de mujeres con Resistencia a la Insulina, de acuerdo a la circunferencia de la cintura

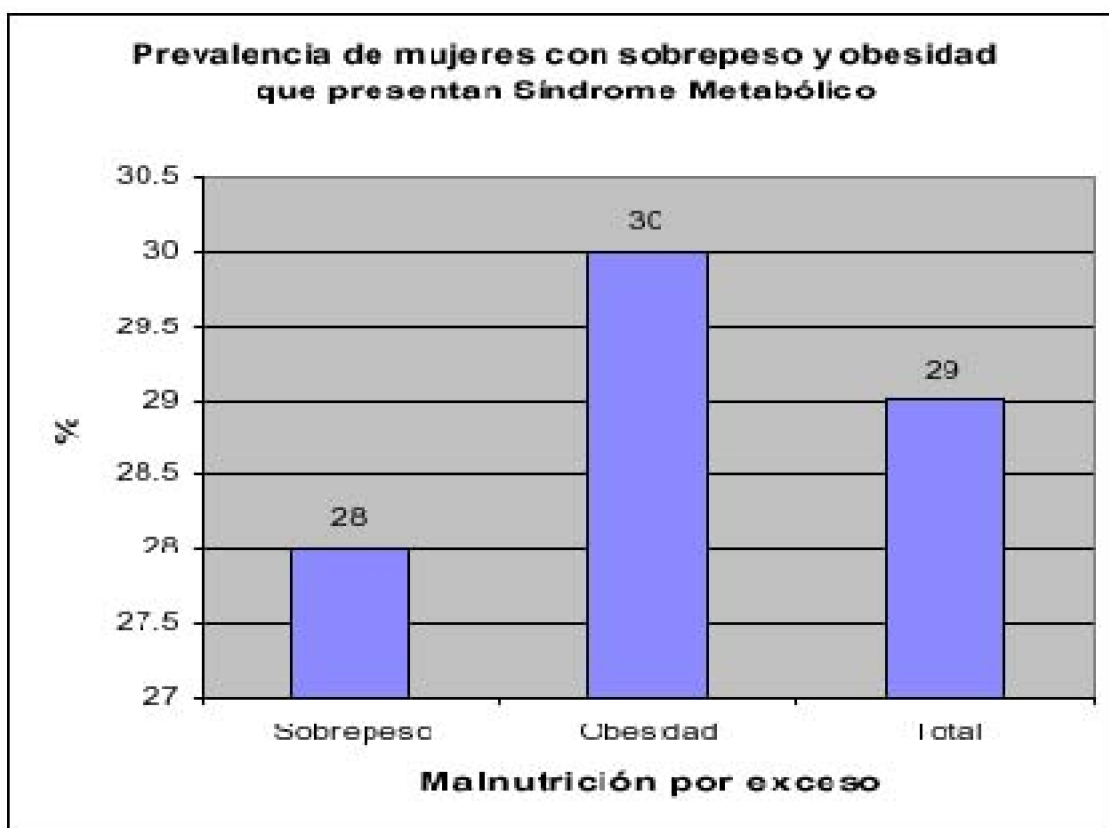


Figura 6. Prevalencia de mujeres con sobrepeso y obesidad que presentan Síndrome Metabólico

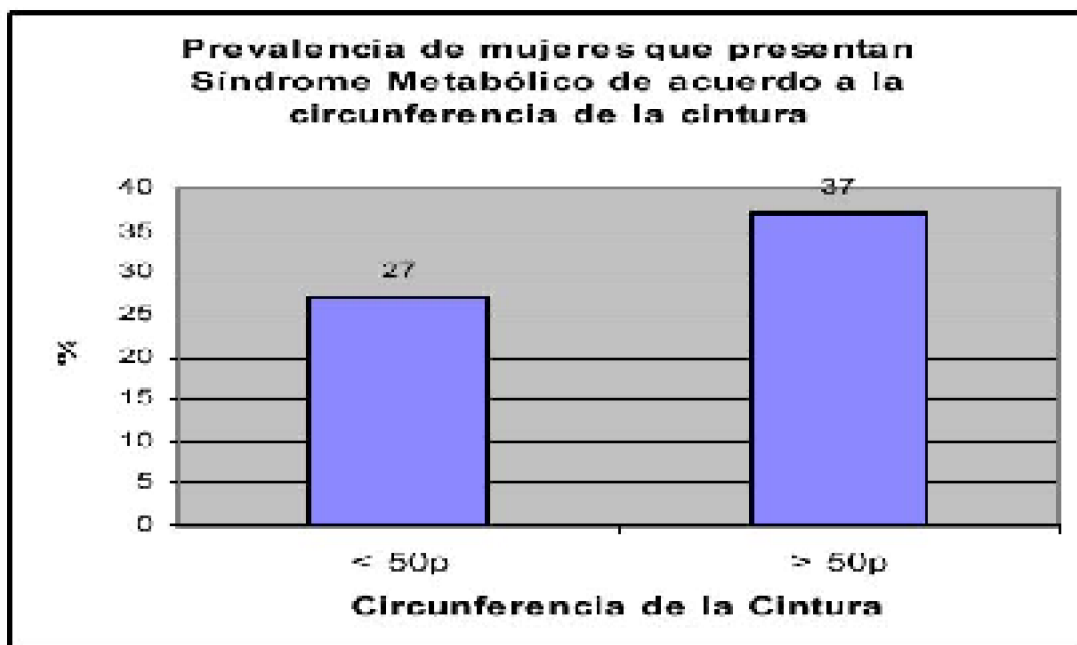


Figura 7. Prevalencia de mujeres que presentan Síndrome Metabólico de acuerdo a la circunferencia de la cintura

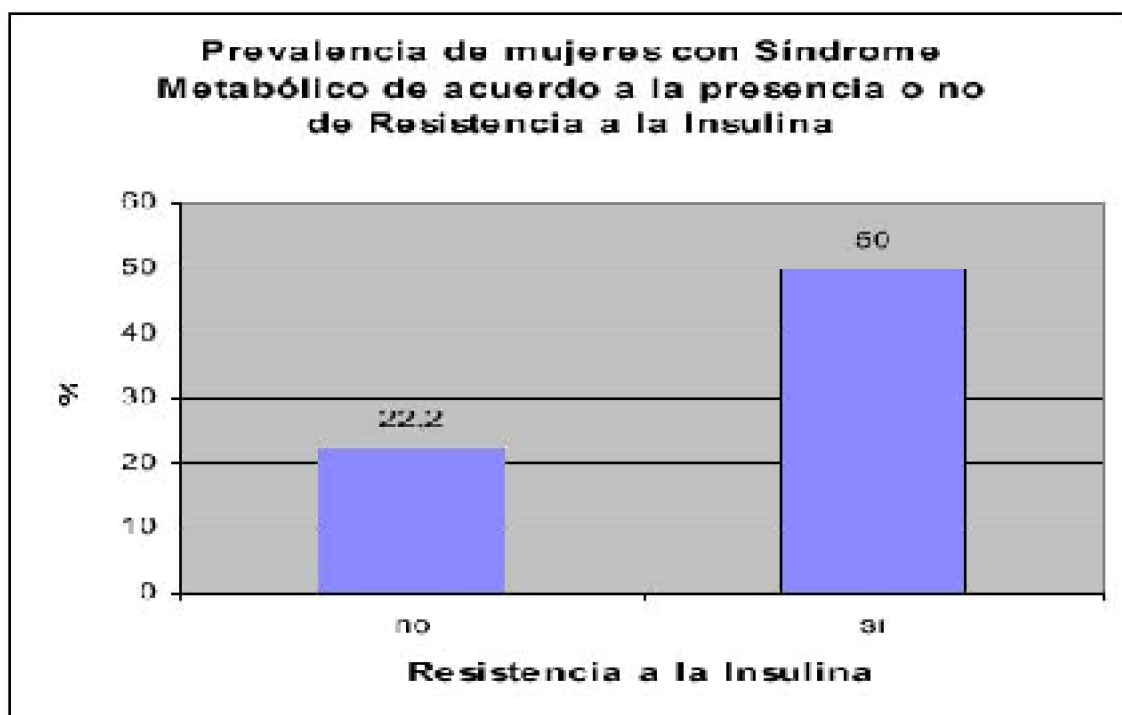


Figura 8. Prevalencia de mujeres con Síndrome Metabólico de acuerdo a la presencia o no de Resistencia a la Insulina

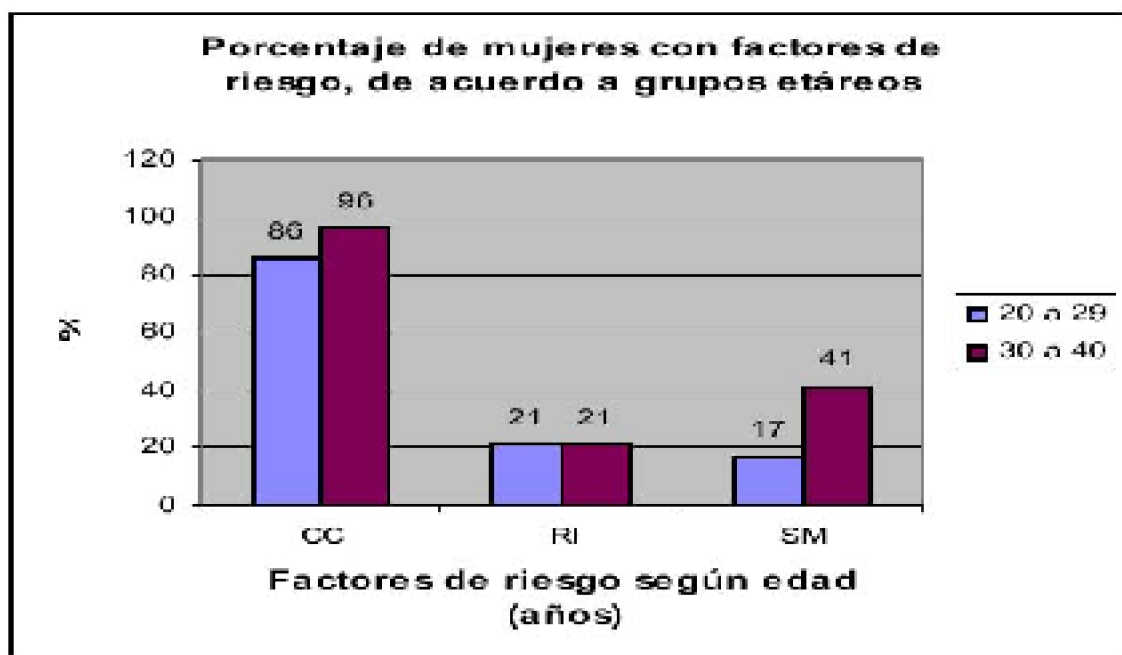


Figura 9. Porcentaje de mujeres con factores de riesgo, de acuerdo a grupos etáreos

Tabla 2. Niveles de correlación del IMC y CC con los indicadores bioquímicos

	IMC	CC	SE
Glicemia	0.132	0.134	NS
Insulina	489	358	< 0.001
HOMA	426	306	< 0.001
CT	-0.198	-0.145	NS
TG	0.061	0.026	NS
HDL	-0.38	-0.51	NS

Tabla 3. Comparación del promedio y desvío estándar de variables de acuerdo a la presencia o no de RI

	HOMA < 2.7	HOMA >2.7	SE
Edad (años)	31.9 (8.4)	32.7 (9.4)	NS
Peso (kg)	73.8 (11)	88.4 (9.8)	< 0.001
Talla (m)	1.56 (0.05)	1.61 (0.06)	< 0.01
IMC (kg/m ²)	30.3 (3.8)	33.9 (2.49)	< 0.01
CC (cm)	99.9 (9.9)	105.6 (5.1)	NS

IV. DISCUSION

El Anexo 1 tiene como objetivo, permitirnos apreciar la situación del sobrepeso y la obesidad en las diferentes encuestas nacionales llevadas a cabo en el Perú, en estos últimos años, en el grupo de mujeres en edad fértil. Claramente se puede observar que desde 1975 hasta el 2003 la prevalencia de esta patología se ha incrementado en 10 puntos y que prácticamente una de cada dos mujeres de nuestro país presenta un IMC por encima de 25 kg/m².

La transición epidemiológica que vive el mundo, como un reflejo de los cambios que suscita la modernidad, hace que necesariamente la visualización de los problemas nutricionales se acomode a una nueva perspectiva. El caso más patético es la presencia del sobrepeso y obesidad en países pobres como el nuestro, fenómeno que para muchos es poco creíble ya que la mayor cantidad de gente considera que estas enfermedades son patrimonio de los países ricos y de las clases pudientes (24). Por otro lado la percepción de la mayoría de la población es que no las consideran como enfermedad.

Por estas razones que hasta la fecha no se han tomado medidas para enfrentar esta problemática y que incluso se agravaran por el comportamiento epidemiológico. Esto justifica plenamente que se continúe estudiando sobre el tema para así poder llamar la atención a las autoridades y a las personas mismas del gran problema que es tener sobrepeso y aún mayor la obesidad.

Debe resaltarse que la diferencia que existe entre las mujeres con obesidad y sobrepeso no radica exclusivamente en su IMC ni consecuentemente en su peso sino también en la CC, esto de por sí implica que cuando se habla del riesgo que presenta un

obeso se debería pensar que este riesgo se potencializa por cuanto su CC está incrementada.

Este detalle es importante en el sentido que el IMC, en el caso este incrementado, no discrimina si es en base a la masa magra o a la masa grasa. Sin embargo existe un estudio que ha demostrado que conforme aumenta el IMC se hace a predominio de la masa grasa (25). Esta masa grasa está conformada principalmente por la grasa subcutánea y la visceral. Ambas pueden ser medidas con el pliegue tricípital y la CC, respectivamente. Es en este sentido que en el presente estudio se observa que en ambos indicadores hay una diferencia cuando se compara a las mujeres con sobrepeso y con obesidad; pero lo interesante de destacar es que esta diferencia sólo es significativamente estadística para la CC (<0.005) que es mejor indicador antropométrico para la grasa visceral, que en el fondo indica mayor riesgo cardiovascular.

Siempre dentro de esta línea de análisis, es de resaltar, que desde el punto de vista bioquímico la diferencia entre las mujeres con sobrepeso y obesidad es mucho más profunda por cuanto la insulina y el HOMA son diferentes y esta diferencia es significativamente estadística ($p<0.005$) lo que con lleva a que el riesgo aumente.

De alguna manera lo mencionado anteriormente se refleja en que la RI se presenta mucho más prevalentemente en las obesas (31.4%) que en las con sobrepeso (4%). Este hecho ya es algo tangible por cuanto la RI está considerado como el elemento desencadenante de una serie de alteraciones metabólicas que incrementan la morbimortalidad en las personas.

Sin embargo al identificar la RI de acuerdo a la CC las prevalencias encontradas son ligeramente mayores que las reportadas para las obesas. Tal es así que el 33.3% de mujeres que tienen su CC por encima del valor del 50 p presentan RI, en relación al 31.4% de mujeres obesas. Coincidentemente el promedio del HOMA-IR, de las mujeres que tienen una CC por encima del 50 p casi duplica al otro grupo, lo que habla a las claras que el hecho de tener mas grasa visceral está asociado a un mayor riesgo de presentar RI.

Esta última aseveración se da también para el sobrepeso y la obesidad y la RI, no todas las mujeres que tengan un IMC por encima de lo considerado normal tienen RI, esto quiere decir que deben existir otros factores que deben estar encuadrados dentro de la predisposición genética.

El estudio de Kim (26) realizado en California, observa una diferencia significativamente estadística entre la insulinemia y el índice HOMA entre personas con sobrepeso y obesidad. Mientras en ese estudio el promedio encontrado de IMC y glicemia, para los grupos mencionados, son similares al presente trabajo, la diferencia estriba en que tanto la insulinemia y el índice HOMA son diferentes. Los HOMA reportados por Kim son prácticamente el doble lo que podría indicar que sí bien los criterios de diagnóstico para el sobrepeso y la obesidad son los mismos la resistencia a la insulina debe tener otra causalidad y entre ella sería la predisposición genética.

Jaber (27) encontró en sujetos con tolerancia normal a la glucosa un 25% que tienen un HOMA-IR por encima de 4 y un 5% con un HOMA-IR mayor al 7.5. El autor toma otros niveles diagnósticos para el HOMA; pero que, pese a eso, se puede deducir que existe

una gran diferencia con lo encontrado en el presente trabajo.

The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS), es un estudio multicentrico, observacional y epidemiológico que trató de ver la relación entre la resistencia de la insulina y las enfermedades cardiovasculares y en especial los factores de riesgo en diferentes grupos (28). Palaniappan (29), en los participantes del IRAS realizó un estudio de seguimiento que duró alrededor de 5 años en aquellos que al inicio no presentaban el Síndrome y cuyo objetivo fue identificar algunos predictores. En ese sentido, en el género femenino reportó que el 21% desarrolló SM y que en este grupo el 43% tenía una CC mayor de 89 cm, también el 61% de este último grupo desarrolló SM teniendo un HDL-C > 44 mg/dl. Por estos hallazgos, el autor concluye que el mejor predictor para la incidencia del SM es la CC y el HDL-C., lo que hace realzar la gran importancia que en todo estudio nutricional no sólo se calcule el IMC sino sea obligatorio la medición de la CC lo que permite identificar la localización de la grasa.

Lo mencionado anteriormente es sumamente importante por cuanto se sugiere que la obesidad puede preceder el desarrollo de la resistencia de la insulina y de otro número importante de enfermedades, es por ese motivo que nuestro principal objetivo para desarrollar medidas preventivas es que nuestra población no aumente de peso.

En The San Antonio Heart Study, Hanley mostraba que las personas que se encontraban en el mayor quintil de HOMA-IR presentaban no sólo un IMC mayor sino también una CC mayor que los que se encontraban en quintiles inferiores, En este estudio el autor demostró que existe una significativa asociación entre los valores de HOMA-IR y de insulina con el consiguiente riesgo de enfermedades cardiovasculares. Si bien los mecanismos de esta asociación no son lo suficientemente claros, se sugiere que los niveles elevados de insulina promueven, entre otras cosas, la proliferación de las células musculares lisas del endotelio (30). Esta situación ha sido demostrada ampliamente en modelos animales (31).

El problema se presenta también en personas con diabetes mellitus tipo 2, donde el HOMA-IR es un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares (32).

Muchos datos sugieren que la resistencia de la insulina resulta de defectos en la acción de la insulina, a nivel celular a disminución del número de receptores, a alteración de la traducción de los signos a nivel del receptor, a cambios en las propiedades de la membrana celular alterando la fosforilación del receptor y a eventos citoplasmáticos del postreceptor. (33). Por otro lado, estudios realizados en varios grupos étnicos han mostrado que el incremento del contenido de grasa en el cuerpo es lineal e inversamente relacionado a la disposición de la glucosa periférica mediante la insulina (34)

En el reporte del San Antonio Heart Study se muestra que existe una relación lineal entre insulinemia y masa grasa y que el aumento o disminución de peso estaba asociado con incremento o disminución de la insulinemia. El grupo europeo de estudio de la resistencia de la insulina (EGIR) menciona que en su trabajo en personas sin diabetes mellitus, ni intolerancia a la glucosa ni hipertensión arterial, la prevalencia de hiperinsulinemia y de resistencia a la insulina (clamp insulínico) se incrementaron conforme lo hacia el IMC (35). Nuestra población estudiada no presenta diabetes mellitus, ni intolerancia a la glucosa ni antecedentes de hipertensión arterial y las conclusiones son

exactamente iguales a las reportadas por Bloomorgarden. Si bien no se hizo el clamp pero ya está demostrado que entre el clamp y el HOMA existe una muy buena correlación (36).

El Helsinki Policemen Study evaluó el rol de la RI en el desarrollo de las enfermedades coronarias. Realizó un estudio de seguimiento de 970 hombres sin enfermedad coronaria ni DM, a los 22 años de seguimiento reportó que quienes más incidencia de eventos coronarios presentaron fueron aquellas personas que se encontraban en el quintil superior de insulina (37). Otro estudio que llegó a similares conclusiones fue el París Prospective Study (38).

Muchos autores refieren que la obesidad es un estado proinflamatorio y que estos mecanismos inflamatorios pueden contribuir a la RI (39).

En el estudio de Ascaso (40), realizado en personas adultas de la comunidad Valenciana de España utilizan, como nivel diagnóstico, para el HOMA el igual o mayor de 3.8, mucho mayor que el utilizado en el presente trabajo. El promedio de insulina (14.5 uU/ml) y HOMA (3.9 IR-HOMA) son mayores que los nuestros 10.3 y 2.54 respectivamente. La situación en España es mucho más delicada que la nuestra por cuanto ese estudio fue hecho en personas que venían a atenderse a la consulta y en el caso nuestro, nuestra población tenía sobrepeso y/u obesidad. Por otro lado la prevalencia de RI que reporta Ascaso es de 39.6% en todo el grupo y que se eleva en aquellas personas que presentan una CC por encima de los valores conocidos a 54.6%. En nuestro trabajo hemos llegado al 33.3% en las que se tienen una CC por encima del 50 percentilo.

En Francia (41) el promedio encontrado para la insulinemia en mujeres (11uU/ml) y el HOMA (2.86 IR-HOMA), estos hallazgos si son mas parecidos a los encontrados en este estudio

Otra realidad diferente es la que se presenta con la población de Hong Kong (42) donde el promedio de insulina (7.3 uU/ml) y de HOMA (1.55 IR-HOMA) son más bajos que los españoles.

Nuestro hallazgo del 20% de mujeres con RI que tienen un IMC por encima de 25 kg/m² y el 33.3% por encima de 30 kg/m² está un poco de acuerdo con lo que menciona Abassi (43) referente a que no toda la RI es atribuida a la obesidad y señala que incluso personas no obesas pueden llegar a tener RI. Abassi menciona que sólo un cuarto de la variabilidad de la RI fue explicable por el IMC. Colhuen (44) y Sinha (45) entre otros preconizan que una mejor correlación para identificar RI es el contenido de lípidos intramiocelulares (IMCL) medidos por resonancia magnética nuclear, técnica que se encuentra muy alejada de nuestra realidad.

Nosotros hemos utilizado como nivel diagnóstico para identificar resistencia a la insulina el 2.7 del HOMA, este criterio lo hemos hecho siguiendo lo recomendado por Bonora en el Bruneck Study (21). Allí se determinó que valores bajos de HOMA indicaban una alta sensibilidad a la insulina mientras que altos valores de HOMA indicaban baja sensibilidad a la insulina. En ese estudio, la presencia de RI fue arbitrariamente establecida tomando el valor inferior del mayor quintil como nivel de corte. Bruneck es una pequeña ciudad ubicada al noreste de Italia y los valores promedio que encontraron

para el HOMA fue de 2.51 y para la insulina de 77 pmol/L.

Chang (46) en su estudio de diabéticos tipo 2 no obesos, usó un nivel de corte diferente de HOMA, para definir RI, el corte fue de 2.5 un poco menor al usado por nosotros. Reportó un promedio de 2.1 para el HOMA y 36.6 pmol/l para la insulina.. Es menester comentar que este nivel de corte es el producto de un trabajo realizado en casi 2000 personas adultas con glucosas, lípidos, presión arterial, función renal normales y con un promedio de IMC de 23.3 kg/m². El nivel se determinó con el promedio de HOMA encontrado más el valor de lo que corresponde al 1.5 desvío estándar.

Los diferentes valores diagnósticos para el valor de HOMA, utilizados, para definir RI y por otro lado las diferentes poblaciones estudiadas hacen que se tenga cautela para llegar a conclusiones, pese a esta limitación se puede hacer algún tipo de aproximaciones que permitan ubicarnos en un contexto determinado.

Por otro lado, el denominado Síndrome Metabólico (SM) es un conjunto de anomalías metabólicas que se asocian a elevado riesgo cardiovascular y en el que la Resistencia a la Insulina (RI) parece ser su característica principal (47).

El síndrome metabólico es un termino clínico que se usa para definir un complejo síndrome de trastornos metabólicos y clínicos, incluidas las anomalías del metabolismo de los lípidos y los carbohidratos y la hipertensión, con la aterosclerosis resultante. Mediante mecanismos todavía no bien entendidos todos los componentes parecen ser el resultado de un único defecto metabólico, el de la resistencia a la insulina. El término "síndrome metabólico" tiene varios sinónimos entre ellos síndrome de resistencia a la insulina (48).

Si bien la obesidad tiene criterios diagnósticos muy definidos , en el SM no existe esta definición por cuanto en la actualidad hay tres criterios diferentes, entre ellos el de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (49), el del grupo europeo (50) y el del ATP III (23), que es el optado para este trabajo.

Los niveles anormales de TG y HDL, comunes en el síndrome metabólico, son factores de riesgo más importante para la aterosclerosis en las mujeres que en los varones y se informa que dan cuenta del exceso relativo del riesgo de aterosclerosis en mujeres insulinoresistentes (51). Otro problema implícito que presenta nuestra población estudiada es que sus valores de HDL son bajos, y esto se debe indudablemente a que cada vez la población se está haciendo más sedentaria. Hay dos principales formas en las cuales el HDL modifica la biología de la pared arterial, primero afecta el transporte inverso del colesterol al facilitar el flujo de lípidos en la pared arterial y segundo tiene un efecto antioxidante (52)

Los pacientes que presentan síndrome metabólico están sujetos a un alto riesgo de aterosclerosis. Gran parte de este riesgo se debería a varias de las anomalías de los lípidos, así mismo la resistencia a la insulina está relacionada a otros factores como la inflamación y la consecuente disfunción endotelial (53).

El aumento de la adiposidad abdominal va acompañado de un aumento en la aterosclerosis lo cual a su vez guarda una estrecha relación con la sensibilidad a la insulina. Los adipositos elaboran muchas citoquinas y polipéptidos proinflamatorios

aterogénicos, los cuales están aumentados en la resistencia a la insulina y pueden reducirse cuando se baja de peso y cuando se usan los sensibilizadores a la insulina y los inhibidores de la ECA (54).

El síndrome metabólico, también conocido como el síndrome de resistencia a la insulina, es caracterizado por obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión y dislipidemia (55). Aunque la patogénesis de este síndrome no es completamente conocida lo que sí se conoce es que factores genéticos y socioambientales como modificación en los patrones dietarios y la actitud cada vez más sedentaria contribuyen a su desarrollo (56).

El Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) reporta que el 23.9% de la población adulta presenta el SRI de acuerdo a los postulados del ATP III (57-58). Este síndrome es más común entre los ancianos y los estadounidenses de origen mexicano, y su prevalencia va a aumentar conforme las poblaciones van envejeciendo y tornándose más obesas, se incrementa desde un 7% en las personas que se encuentran en la tercera década de la vida hasta más de 40% entre los mayores de 60 años (59). En nuestra muestra se aprecia que la presencia del SM es mayor en las mujeres de 30 a 40 años (41%) que en las de 20 a 30 años (17%)

En una población china de Hong Kong se estudió el SM empleando los tres criterios conocidos, reportaron, para mujeres, de acuerdo al NCP (5.6%), WHO (8.8%) y EGIR (9.5%). Todos estos valores se encuentran por debajo del 29% encontrado en este trabajo. Es necesario aclarar que la población china son grupos ocupacionales y que no responden a un criterio de inclusión que tenga que ver con el sobrepeso y la obesidad (42).

Uno de los componentes principales del SM es la obesidad central medida por la CC, aunque ésta contribuye al riesgo, la magnitud del riesgo parece ser diferente por grupos étnicos. Por esta razón se menciona que los puntos de corte deberían ser definidos por cada tipo de grupos (60) En ese sentido los grupos asiáticos indios tiene valores diagnósticos diferentes y es menester tener en cuenta este detalle para que cuando se comparen los hallazgos no llegar a conclusiones erradas. Un hecho similar se da en el Japón, en un reporte publicado por la Japan Society for the Study of Obesity donde se definió que los puntos de corte diagnóstico eran de mayor de 85 cm para el género masculino y mayor de 90 cm para la mujer (61) En el estudio de Zhan (62) reportó valores similares de CC para población de raza negra, blanca y americanos mexicanos de acuerdo a la información proporcionada por el NHANES III. El estudio realizado en población china llega a la conclusión que para esa población sería recomendable un nivel diagnóstico de 80 cm para ambos sexos (63)

Independientemente de los diferentes niveles diagnósticos que puedan existir para la CC, esta medida es reconocida como mejor predictora para problemas cardiovasculares que el IMC (62-64-65). Esto reafirma la posición que todo estudio que trate de conocer la situación nutricional de la población no sólo debe utilizarse el IMC sino que también la CC.

Sin embargo existen autores que consideran la conveniencia de que una mejor identificación del riesgo es utilizando ambos indicadores lo que serviría no sólo para

personas que presentan sobrepeso y obesidad sino también para aquellos que teniendo un IMC dentro de la normalidad presentan una CC aumentada, incluso muestran los criterios para combinar estas medidas y elaboran un nomograma para facilitar el diagnóstico (66)

La gran mayoría de autores sostienen que la RI y el SM puede ser prevenida y controlada con medidas de Salud Pública orientadas fundamentalmente a cambios en los estilos de vida que deben ser apuntalados desde la niñez. Dentro de estos cambios lo preponderante es tratar por todos los medios de mantener un peso adecuado en base a una alimentación normocalórica y con una elección de alimentos que favorezcan la buena salud; y por otro lado promover una cultura física. En la India, un país que presenta prevalencias de obesidad (> de 30 kg/m²) similares a las nuestras ya han esbozado un programa donde se incluye lo mencionado y además le agregan que la alimentación debe ser adecuada en las personas que se encuentran gestando para garantizar una buena nutrición en el período intrauterino dado su relación con la RI (67).

La preocupación por la RI y sus consecuencias ha motivado que la Sociedad Americana de Hipertensión le dedique una reunión especial para ver las relaciones entre la obesidad, hipertensión arterial y RI. Luego de muchas conceptualizaciones sobre el origen de la enfermedad llegan de alguna manera a recomendar acciones preventivas promocionales fundamentalmente dirigidas a la intervención en los cambios de los estilos de vida que apunten principalmente a la disminución de peso (68).

Elementos tan accesibles a la población como el fomento de la actividad física y el fortalecimiento de acciones que apunten a una pérdida de peso, también están consideradas como terapias que mejoran la sensibilidad a la insulina y la función endotelial (69).

El estudio CARDIA (70) demostró que una ganancia de peso de 4.5 kg incrementa en un 23% el riesgo de SM. Esta es una llamada de atención mas para ver los efectos negativos del aumento de peso y como consecuencia de esto, los efectos benéficos que se obtendría al disminuir de peso.

En un estudio de 12 meses de seguimiento en individuos obesos, la pérdida de peso tuvo como consecuencia reducción de los niveles de insulina y mejoras sustantivas en la dislipidemia pero sólo en aquellos clasificados como insulino resistentes (altos TG y bajos HDL-C), estos efectos no se reportaron en obesos sensibles a la insulina con bajos niveles de TG y altos de HDL-C. (71).

Los estudios de Reusch sugieren que reduciendo la RI puede potencialmente reducir el riesgo de arteriosclerosis por cuanto se mejora la composición de los lípidos, se restaura la respuesta del endotelio y se normaliza la capacidad homeostática (72).

Todo incremento del IMC lleva implícitamente un aumento en la grasa visceral. Este aumento de la circunferencia de la cintura también se acompaña de alteraciones en la morfología del músculo esquelético, que se relacionan con la resistencia de la insulina y la hiperinsulinemia, a saber una reducción de la densidad capilar y un aumento en la proporción de fibras blancas o glucolíticas que son menos sensibles a la insulina que las fibras rojas (73)

Sin lugar a dudas la obesidad, pero fundamentalmente la obesidad central (CC) está relacionada a una serie de riesgos cardiovasculares que van desde la RI hasta la microalbuminuria pasando por trastornos metabólicos, estados protrombóticos y proinflamatorios. Para mejorar todas estas situaciones se debe apuntar a la disminución del peso y por ende de la CC (74)

La reducción de la distribución de la grasa visceral es otro indicador de sensibilidad a la insulina. El incremento de la grasa visceral ha sido relacionado a la disminución de la sensibilidad a la insulina (75).

La forma de alimentación también influye sobre la sensibilidad a la insulina, Keown (76) reportó que personas que se alimentan con una mayor cantidad de granos enteros presentan valores bajos de HOMA-IR y por lo tanto una menor prevalencia de síndrome metabólico. Pereira (77) encontró una mejora en la sensibilidad a la insulina después de 6 semanas de consumir granos enteros con relación a aquellos que consumieron granos refinados, la sensibilidad la midió con clamp hiperinsulinemia-euglicemia. La explicación de esto se le responsabiliza a la fibra y a la mayor cantidad de magnesio que tienen.

Scott (78) promueve el tratamiento inmediato de toda persona con SM por cuanto estos pacientes tienen más riesgo de desarrollar diabetes y enfermedades cardiovasculares. El punto más importante donde debe dirigirse este tratamiento se encuentra orientado en cambios en los estilos de vida. En the Finnish Diabetes Prevention Study Group se concluyó que el riesgo de tener DM2 puede reducirse en un 58% comparado con el grupo control, por instituir cambios en los estilos de vida en personas que presentaban SM (79). En the Diabetes Prevention Program la reducción del riesgo fue reducida por cambios en el estilo de vida, aproximadamente un 50% (80). En el estudio the Da Quig se reportó que la diabetes puede ser prevenida o que su aparición puede ser retardada disminuyendo de peso o haciendo ejercicio o ambas (81).

Existen otras medidas de tipo farmacológico que apuntan a mejorar la sensibilidad a la insulina, como por ejemplo el uso de la tiazolidindionas que no sólo mejora la sensibilidad sino también ha demostrado disminuir los depósitos grasos viscerales efectos que pueden ser asociados a reducir factores de riesgo cardiovascular (82- 83-84)

En conclusión, el hecho de tener sobrepeso y obesidad implica otros riesgos adicionales que se encuentran relacionados a problemas cardiovasculares. Es de considerar que el gran enemigo a quien hay que enfrentar, es a los cambios que se están dando en los estilos de vida que de alguna manera generan las enfermedades crónicas no transmisibles, cuyo principal exponente es el aumento de peso denominado sobrepeso y/u obesidad. La tendencia epidemiológica de estas enfermedades es cada vez más a incrementarse y es por esa razón que se las considera el reto a vencer en el siglo XXI. En Estados Unidos de América, los estudios de Mokdad (85), entre otros, han demostrado fehacientemente como la obesidad e incluso la diabetes mellitus tienen una mayor presencia en el perfil epidemiológico de sus poblaciones. Aca en el Perú, este fenómeno se viene también observando (véase Anexo 1), pero lo más preocupante aún, es que se da a partir de edades muy tempranas. Los datos que da la literatura muestran que en la población adolescente, el sobrepeso y la obesidad ha aumentado estos últimos 20 años (86-87).

V. CONCLUSIONES

El 31.4% de mujeres con obesidad presentaron RI. Sólo un 4% de las mujeres con sobrepeso tuvieron RI.

El 10% de mujeres obesas presentaron hiperinsulinemia (> 17 uUI/ml), mientras que ninguna con sobrepeso lo tuvo.

El promedio de HOMA fue mayor (2.67) en las mujeres que tienen una CC por encima del 50 percentil, en relación al otro grupo (1.52).

El promedio de la insulinemia fue también mayor (10.26 uUI/ml) en las que presentaron valores más altos de CC en relación al otro grupo (6.32 uUI/ml).

La prevalencia de mujeres con RI fue mayor (33.3%) en aquellas que se encontraron por encima del 50 percentil de CC, que las que estuvieron por debajo del percentil mencionado (3.7%).

La prevalencia de la presencia de SM en mujeres obesas alcanzó al 30% mientras que en las con sobrepeso fue del 28%.

El 37% de mujeres con una CC por encima del 50 percentil presentaron SM, mientras que el otro grupo el 27%.

El 50% de mujeres que presentaron RI también tuvieron SM y solamente el 22.2% que no tuvo RI presentó SM.

VI. RECOMENDACIONES

Existe una proporción de mujeres importante que aparte del sobrepeso y obesidad presentaron más de un riesgo para su salud, por otro lado la tendencia al incremento de estas patologías en función del tiempo hace que el futuro de nuestra población se vea muy comprometido, es por esta razón que las medidas correctivas sean a todo nivel y que apunten fundamentalmente al cambio de estilos de vida con una alimentación saludable y una vigorosa y permanente actividad física.

VI. BIBLIOGRAFIA

- Pajuelo J. Estado nutricional del adulto en el Perú. *Acta Médica Peruana* 1992;16:22-32.
- Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN). Monitoreo Nutricional de Indicadores Nutricionales (MONIN) 2003.
- Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES 2000).
- Rosebaum M. The role of Leptin in Human Physiology. *NEJM* 1999;341:913-15.
- Vague J. *Obesities*. John Libbey & Company Ltda. London. England. 1998.
- Lebovitz H. Insulin resistance: definition and consequences. *Exo Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:135-148.
- Ashwell M, Chinn S, Stalley S, Garrow J. Female fat distribution-a simple classification based on two circumferences measures. *Int J Obes* 1982;6:143-144.
- Groop L., Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001;250:105-120.
- Lebovitz H. *Resistencia a la insulina*. Science Press Brasil-Latin America Ltda. 2003.
- Stern M. The Insulin Resistance Syndrome. En "International Textbook of Diabetes Mellitus, Second Edition. Editado por KGMM Alberti, Zimmet P., DeFronzo R., Keen H. Chichester: John Wiley and Sons, Ltda, 1997;255-283.
- Lebovitz H. Resistencia a la insulina y Síndrome de Resistencia a la Insulina. En

- Resistencia a la Insulina. Science Press Brasil-Latin America Ltda. 2003.
- Reaven G.: Banting Lecture : role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- Meigs J, Dagostino R, Wilson P et al.. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997;46:1594-1600.
- Hanley A, Karter A, Festa A et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;51:2642-47.
- Endocrine Practice* 2003;9:237-239.
- Pouliot M, Despres J, Lemieux S et al.. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-68.
- Lohman T, Roche A. Anthropometric Standardization Reference Manual. Human Kinetics Books. Illinois. Champaign 1990.
- World Health Organization (WHO). Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Geneva, 3-5 June 1997.
- Lean M, Han T, Morrison N. Waist circumference indicates the need for weight management. *BMJ* 1995;311:158-61.
- Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Teacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
- Bonora E, Kiechi S, Willeit J. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. The Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643-1649.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486-97.
- World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its complications. Part I: Diagnosis and Classifications of Diabetes Mellitus. Geneva. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. World Health Organization 1999.
- Peña M, Bacallao La obesidad en la pobreza. Un nuevo reto para la Salud Pública. Publicación Científica No. 576. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud.
- Pajuelo J, Muñoz C, Ayquipa A, Ponciano W, López R. El sobrepeso, la obesidad y la anemia nutricional en la mujer adulta. *An Fac Med* 2000;61:265-270.
- Kim S, Abbasi F, Reaven G. Impact of degree obesity on surrogate estimates of Insulin Resistance. *Diabetes Care* 2004;27:1998-2002.
- Jaber L, Brown M, Hammad A, Zhu Q, Herman W. The prevalence of the Metabolic Syndrome among Arabs American. *Diabetes Care* 2004;27:234-238.
- Wagenknecht L.. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) objectives, designs and recruitment results. *Ann Epidemiol* 1995;5:464-472.

- Palaniappan L, Carnethon M, Wang Y, Hanley A, Fortmann S, Haffner S. Predictors of the incident Metabolic Syndrome in adults. *Diabetes Care* 2004;27:788-793.
- Hanley A, Williams K, Stern M, Haffner S. Homeostasis model assesment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2002;25:1177-84.
- Hsueh W, Law R. Insulin signaling in the arterial wall. *Am J Cardiol* 1999;84: 21-24.
- Bonora E. HOMA-estimated insulin resistance is a independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002;25:1135-41.
- Bloomgarden Z.. Insulin Resistance: Current Concepts. *Clinical Therapeutics* 1998;20:216-231.
- Abate N. Obesity and cardiovascular disease. Pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *Juornal of Diabetes and Its Complications* 2000;14:154-74.
- Bloomgarden Z. American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2003;26:1297-1303.
- Uwaifo G, Fallon E, Chin J, Elberg J, Parikh S, Yanguski J. Indices og insulin action, disposal, and secretion derives from fasting samples and clamps in normal glucose tolerant blacks and white children. *Diabetes Care* 2002;25:2081-87.
- Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyorala K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:538-544.
- Fontbonne A, Eschwege E. Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 1991;14:461-469.
- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trands in Immunology* 2004;25:4-7.
- Ascaso J, Romero P, Real J, Lorente R, Martinez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *European Journal of Internal Medicine* 2003;14:101-106.
- Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V. Prevalence of insulin resistance syndrome in Southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care* 2002;25:1371-1377.
- Tin-Choi Ko G. High prevalence of metabolic syndrome in Hong Kong Chines-comparison of three diagnostic criteria. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004.
- Abbasi F, Brown B, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven G. Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease risk. *J Am. Coll Cardiol* 2002;40:937-43.
- Colhuen H. The Big picture on obesity and insulin resistance. *J Am. Coll Cardiol* 2002;40:944-45.
- Sinha R, Dufour S, Petersen K. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by nuclear mahnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents:

- relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes* 2002;51:1022-7.
- Chang S. Body Mass Index is the most important determining factor for the degree of insulin resistance in non obese type 2 Diabetic patients in Korea. *Metabolism* 2004;2:142-146.
- González Maqueda I. El síndrome metabólico: es el todo igual a la suma de las partes ?. *Monocardio* 2004;6:109-131.
- Brinton E. Anomalías de los lípidos en el Síndrome Metabólico. *Current Diabetes Reports Latin America* 2003;2:272-280.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Report of a WHO Consultation. 1999.
- The Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Medicine* 2002;28:364-376.
- Kanaya A, Grady D, Barrett-Conner F. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2002;162:1737-45.
- Libby P. Reduciendo el riesgo de aterosclerosis unido a la lipoproteína de alta densidad (HDL). *The British Journal of Cardiology* 2004;11(S2):S3-S6.
- Rexrode K, Carey V, Hennekens Ch. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998;280:1843-48.
- Meigs J, Mittleman M, Nathan D. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis. *JAMA* 2000;283:221-228.
- DeFronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerosis cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
- Liese A, Mayer-Davis E, Haffner S. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 1998;20:157-172.
- Ford E, Giles W, Dietz W. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US adults. *JAMA* 2002;287:356-359.
- Ford E, Giles W. A comparison of the prevalence of the Metabolic Syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-581.
- Meigs J. Epidemiología del Síndrome de Resistencia a la Insulina. *Current Diabetes Reports Latin America* 2003;2:280-7.
- Misra A, Vikram N. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition* 2003;19:457-466.
- The Examination Committee of Criteria for Obesity Disease in Japan. Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for obesity disease in Japan. *Circ J* 2002;66:987-92
- Zhu S, Hetmsfield S, Toyoshima H, Wang Z., Pietrobello A, Heshka S. Race-ethnicity-specific waist circumference cutoffs for identifying cardiovascular disease risk factors. *Am J Clin Nutr* 2005;81:409-15.
- Wildman R, Gu D, Reynolds K, Duan X, He J. Appropriate body mass index and waist circumference cutoffs for categorization of overweight and central adiposity among Chinese. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1129-36.
- Onst A, Sansoy V, Uysal O. Waist circumference and waist-to-hip ratios in Turkish

- adults: interrelation with other risk factors and association with cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology* 1999; 70:43-50.
- Janssen I, Katzmarzyk P, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:379-384.
- Zhu S, Heshka S, Wang Z, Shen W, Allison D, Ross R, et al. Combination of BMI and Waist Circumference for Identifying Cardiovascular Risk Factors in Whites. *Obesity Research* 2004; 12:633-645.
- Misra A, Vikram N. Insulin Resistance Syndrome (Metabolic Syndrome) and Obesity in Asian Indians: Evidence and implications. *Nutrition* 2004; 20:482-491.
- Bloomgarden Z. Obesity, hypertension and insulin resistance. *Diabetes Care* 2002; 25:2088-97.
- Yke-Jarvinen H. Insulin resistance and endothelial dysfunction. *Dest Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003;17:411-430.
- Carnethon M, Loria C, Hill J, Sidney S, Savage P, Liu K. Risk factors for the Metabolic Syndrome. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study 1985-2001. *Diabetes Care* 2004;27:2707-2715.
- Reaven G, Segal K, Hauptman J, Boldrin M, Lucas C. Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2001; 87:827-831.
- Reusch J. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the Syndrome Metabolico. *Am J Cardiol* 2002;90(suppl):19G-26G
- Lithell H, Landqvist G, Nygaard E, Versby B, Sattin B. Bodyweight, skeletal muscle morphology, and enzyme activities in relation to fasting serum insulin concentrations and glucose tolerance in 48-year-old-men. *Diabetologia* 1985; 30:19-25.
- Rowley K, ODea K, Best J. Asociación entre la albuminuria y el Síndrome Metabólico. *Current Diabetes Report* 2003; 2:288-294.
- Carey D, Jenkins A, Campbell L, Freund J, Chisholm D. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45:633-638.
- Keown N, Meigs J, Liu S, Saltzman E, Wilson P, Jacques P. Carbohydrate Nutrition, Insulin Resistance, and the Prevalence of the Metabolic Syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004; 27:538-546.
- Pereira M, Jacobs D, Pins J, Raatz S, Gross M, Slavin J, et al. Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:848-855?
- Scott C. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92(S):35i-42i.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Ericksson J, Valle T. Finish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-1350.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.

Pan X, Li G, Hu Y. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Quing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20:537-544.

Sowers J. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; 115:S37-S41.

Arner P. The adiposity in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2003; 14:137-145.

Carey D, Cowin G, Galloway G. Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients. *Obes Res* 2002; 10:1008-1015.

Mokdad A... The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *J Am Med Assoc* 2001;286:1195-1200.(1)

Pajuelo J. La Obesidad en el Perú. Cuadernos de Nueva Perspectiva No. 1. Lima 1997.

Pajuelo J, Acevedo M. La situación nutricional de los niños entre 8 a 14 años en el Perú. *Consensus* 2006; 10

ANEXO 1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres de edad fértil

