



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Efectos del ejercicio aeróbico sobre globulina  
enlazante de hormonas sexuales y  
sensibilidad a insulina en mujeres jóvenes  
con sobrepeso**

**Yenny Paola Argüello Gutiérrez**

**Universidad Nacional de Colombia**

**Facultad de Medicina**

**Maestría en Fisiología**

**Bogotá, D.C.**

**2011**

**Efectos del ejercicio aeróbico sobre globulina  
enlazante de hormonas sexuales y  
sensibilidad a insulina en mujeres jóvenes  
con sobrepeso**

**Yenny Paola Argüello Gutiérrez  
Código 598179**

**Director de Tesis  
Ismena Vilte Ona Mockus Sivickas**

**Tesis de Grado para optar al título de Magíster en Fisiología**

**Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Maestría en Fisiología  
Bogotá, D.C.  
2011**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

**Jurado**

---

**Jurado**

**Bogotá D.C junio de 2011**

*A mi HIJA "DANNA GABRIELA" por ser la persona más  
maravillosa que llena mis días de felicidad  
y aliento para seguir adelante. TE AMO.*

*A mi ESPOSO "NELSON EDUARDO" por tu colaboración,  
paciencia y apoyo  
en todos los proyectos que emprendo, en especial en esta  
investigación. TE AMO.*

*A mi MADRE "GLADYS" por ser simplemente  
la mejor mamá del mundo,  
siempre has estado ahí a mi lado. TE AMO.*

**PAOLA ARGÜELLO**

## **Agradecimientos**

A la **Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina** por darme la oportunidad de realizar mi proyecto de vida profesional, siempre con las mejores recompensas.

A mi directora de Tesis de Grado, Ismena Mockus por guiarme en este camino de aprendizaje continuo, no sólo en el ámbito profesional sino en todas mis esferas como ser humano.

A mi asesora de Tesis de Grado, Luz Helena Aranceles por su grande disposición y colaboración en el desarrollo de este trabajo.

A mis profesores de la Maestría en Fisiología por sus enseñanzas que han redundado en mi formación integral.

Al Laboratorio del Movimiento Corporal Humano por ser un espacio que me ha brindado la oportunidad de crecer profesionalmente aportando en mí, enseñanzas y experiencias invaluable.

A las mujeres voluntarias del estudio por ayudarme a realizar esta investigación, ya que estuvieron dispuestas, colaboradoras e interesadas durante el desarrollo de este estudio.

***PAOLA ARGÜELLO***

## Resumen

El sobrepeso y la obesidad asociados a la inactividad física y los hábitos alimenticios, se han convertido en una carga de morbi-mortalidad tanto en países industrializados como en países en desarrollo, por ser factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como son enfermedades cardiovasculares, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), algunos cánceres y desórdenes del aparato locomotor, entre otras.

Pues bien, dentro del análisis y abordaje de las ECNT, se ha planteado la globulina enlazante de hormonas sexuales (SHBG) que es una proteína, sintetizada principalmente en hígado, cuya función es enlazar hormonas sexuales en el plasma humano; como un marcador predictivo de la resistencia a la insulina (RI) en mujeres, principalmente en las que se encuentra aumento del tejido adiposo. Se ha descrito una relación inversa de la SHBG y la testosterona con los niveles de insulina y glucosa, lo que permite sugerir una cadena de eventos que llevarían a patologías con RI. A su vez, el modelo HOMA (*Homeostatic Model Assessment*) es utilizado para calcular la sensibilidad a la insulina – HOMA-IR – y la función de las células  $\beta$  – HOMA-%  $\beta$  – a partir de concentraciones séricas de glucosa e insulina en ayunas.

Se ha sugerido que el ejercicio físico aeróbico puede modificar y regular las dinámicas de las concentraciones séricas de SHBG, glucosa e insulina con miras a la intervención en patologías, tales como sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico (SM) y DM2; donde encontramos disminución de la sensibilidad a la

insulina; por lo cual el objetivo del estudio es determinar los efectos del ejercicio físico aeróbico sobre los niveles séricos de la SHBG, la sensibilidad a insulina y las variables antropométricas en mujeres de 20 a 30 años con sobrepeso. 9 mujeres participaron en un programa de ejercicio físico aeróbico, controlado, de intensidad moderada a vigorosa (40 – 84 %FCR), consistente en sesiones de 60 minutos, 5 días a la semana, con una duración de 12 semanas. Las concentraciones séricas de SHBG, la sensibilidad a la insulina y variables antropométricas (peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, circunferencia de cuello, porcentaje de grasa, porcentaje de masa grasa y porcentaje de masa magra) fueron medidas al inicio y al final del programa. También se analizó la capacidad aeróbica (consumo de oxígeno) como otra variable.

Los resultados del programa de ejercicio físico aeróbico fueron una disminución estadísticamente significativa de las variables antropométricas: circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, índice cintura/cadera, circunferencia de cuello; un aumento estadísticamente significativo de la SHBG; una disminución estadísticamente significativa del índice HOMA-IR y por ende una correlación inversa entre SHBG y HOMA-IR. Lo anterior muestra una asociación entre los cambios bioquímicos y antropométricos destacando el efecto protector del ejercicio físico aeróbico en las dinámicas de RI y desarrollo de ECNT asociadas con el sobrepeso.

También el programa permitió un incremento estadísticamente significativo en el consumo máximo de oxígeno redundando en los efectos benéficos del ejercicio físico aeróbico sobre la condición física general de las mujeres del estudio.

Se puede concluir que el programa de ejercicio aeróbico desarrollado generó un efecto positivo multifactorial en las mujeres del estudio, ya que establece una protección para el desarrollo de ECNT asociados con el sobrepeso, una mejora en

el perfil metabólico, una mejora de la condición física y sobre todo un cambio en el estilo de vida sedentario de la población vinculada a la investigación.

**Palabras clave:** *Sex hormone binding globulin, SHBG, Sex hormone binding globulin AND exercise, Androgen binding protein, Homeostatic model assessment, HOMA-IR, HOMA-IR AND sex hormone binding globulin, HOMA-IR AND SHBG, HOMA-IR AND exercise, Aerobic exercise AND sex hormone binding globulin, Insulin resistance, Metabolic syndrome*

## **Abstract**

Overweight and obesity associated with physical inactivity and dietary habits have become a burden of morbidity and mortality in both industrialized and developing countries, because risk factors for the development of chronic noncommunicable diseases (NCDs) such as cardiovascular disease, insulin resistance, diabetes mellitus type 2 (DM2), some cancers and musculoskeletal disorders, among others.

Well, in the analysis and approach to NCD, has raised the sex hormone binding globulin (SHBG) is a protein synthesized mainly in liver, whose function is to bind sex hormones in human plasma as a predictive marker of insulin resistance (IR) in women, mainly found in adipose tissue increased. Described an inverse relationship of SHBG and testosterone with insulin levels and glucose, which would suggest a chain of events that lead to diseases with RI. In turn, the model HOMA (Homeostatic Model Assessment) is used to calculate insulin sensitivity - HOMA-IR - and  $\beta$ -cell function - HOMA-%  $\beta$  - from serum glucose and fasting insulin.

It has been suggested that aerobic exercise can modify and regulate the dynamics of serum SHBG, glucose and insulin with a view to intervention in diseases such as overweight, obesity, metabolic syndrome (MS) and DM2, which are reduced

sensitivity to insulin, so the study aims to determine the effects of aerobic exercise on serum levels of SHBG, insulin sensitivity and anthropometric variables in women 20 to 30 years are overweight. 9 women participated in an aerobic exercise program, controlled moderate to vigorous intensity (40 - 84% FCR), consisting of 60-minute sessions, 5 days a week, lasting 12 weeks. Serum SHBG, insulin sensitivity and anthropometric variables (weight, body mass index (BMI), waist circumference, hip circumference, neck circumference, fat percentage, percentage of body fat and lean mass percentage ) were measured at the beginning and end of the program. We also analyzed the aerobic capacity (oxygen consumption) as another variable.

The results of aerobic exercise program was a statistically significant reduction of anthropometric variables, waist circumference, hip circumference, waist / hip ratio, neck circumference, a statistically significant increase in SHBG, a statistically significant decrease in HOMA index -IR and thus an inverse correlation between SHBG and HOMA-IR. This shows an association between anthropometric and biochemical changes highlighting the protective effect of aerobic exercise on the dynamics of RI and development of chronic diseases associated with overweight.

The program also allowed a statistically significant increase in maximum oxygen consumption resulted in the beneficial effects of aerobic exercise on general physical condition of women in the study.

It can be concluded that aerobic exercise program developed generated a positive effect on women multifactorial study since it provides protection for the development of chronic diseases associated with overweight, improved the metabolic profile, improved fitness and especially a change in the sedentary lifestyle of the population involved in the investigation.

**Keywords:** *Sex hormone binding globulin, SHBG, Sex hormone binding globulin and Exercise, Androgen binding protein, Homeostatic model assessment, HOMA-IR, HOMA-IR AND sex hormone binding globulin, SHBG AND HOMA-IR, HOMA-IR and Exercise, aerobic Exercise and sex hormone binding globulin, Insulin resistance, Metabolic syndrome*

# Contenido

	pág.
<b>RESUMEN.....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....</b>	<b>18</b>
<b>1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>18</b>
<b>1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>21</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>24</b>
<b>3.1 OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>24</b>
<b>4. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>26</b>
<b>4.1 SOBREPESO Y OBESIDAD.....</b>	<b>26</b>
4.1.1 Definición.....	26
4.1.1.1 Datos sobre sobrepeso y obesidad.....	26
4.1.1.2 Causas del sobrepeso y obesidad.....	27
4.1.1.3 Consecuencias del sobrepeso y obesidad.....	27
4.1.2 Tejido Adiposo.....	28
4.1.2.1 Tipos de tejido adiposo.....	29
4.1.2.2 Tejido adiposo e inflamación.....	30
4.1.2.2.1 Adipocitocinas.....	32
4.1.2.2.1.1 Leptina.....	33
4.1.2.2.1.2 Adiponectina.....	34
4.1.2.2.1.3 Resistina.....	35

4.1.2.2.2	Citocinas Inflamatorias.....	36
		<b>pág.</b>
4.1.2.2.2.1	TNF – $\alpha$ .....	36
4.1.2.2.2.2	IL – 6.....	37
<b>4.2</b>	<b>RESISTENCIA A LA INSULINA.....</b>	<b>39</b>
4.2.1	Generalidades de la insulina.....	39
4.2.1.1	Mecanismo de resistencia a la insulina.....	40
4.2.2	Síndrome Metabólico.....	41
4.2.2.1	Criterios diagnósticos relacionados con el síndrome metabólico.....	47
4.2.2.1.1	Trombogénesis.....	47
4.2.2.1.2	Inflamación.....	47
4.2.2.1.3	Alteración sobre el ácido úrico.....	47
4.2.2.1.4	Estrés.....	48
4.2.2.1.5	Cigarrillo.....	48
4.2.2.1.6	Sedentarismo.....	48
4.2.2.1.7	Síndrome de ovario poliquístico.....	49
4.2.2.1.8	Edad.....	49
4.2.2.1.9	Microalbuminuria.....	49
4.2.2.1.10	Otras condiciones.....	49
4.2.2.1.11	Origen étnico.....	50
4.2.3	Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).....	50
<b>4.3</b>	<b>GLOBULINA ENLAZANTE DE HORMONAS SEXUALES (SHBG)...</b>	<b>52</b>
4.3.1	Definición y aspectos moleculares.....	52
4.3.2	Acciones de la SHBG.....	53
4.3.3	Relaciones de la SHBG con la insulina y el sobrepeso y la obesidad.....	54
<b>4.4</b>	<b>EJERCICIO FÍSICO.....</b>	<b>56</b>
4.4.1	Recomendaciones generales.....	56
4.4.1.1	Actividad aeróbica.....	56

4.4.1.2	Ejercicio físico y sobrepeso.....	57
		<b>pág.</b>
4.4.1.3	Ejercicio físico y RI.....	59
4.4.2	Prescripción del ejercicio físico.....	61
4.4.3	Eventos fisiológicos del ejercicio físico.....	63
<b>5.</b>	<b>DISEÑO METODOLÓGICO.....</b>	<b>65</b>
<b>5.1</b>	<b>TIPO DE ESTUDIO.....</b>	<b>65</b>
<b>5.2</b>	<b>POBLACIÓN Y MUESTRA.....</b>	<b>65</b>
<b>5.3</b>	<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS PARTICPANTES.....</b>	<b>66</b>
5.3.1	Criterios de Inclusión.....	67
5.3.2	Criterios de Exclusión.....	68
<b>5.4</b>	<b>VARIABLES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>69</b>
5.4.1	Variables Independientes.....	69
5.4.2	Variables Dependientes.....	69
<b>5.5</b>	<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>70</b>
5.5.1	Hipótesis Nula.....	70
5.5.2	Hipótesis Alternativa.....	70
<b>5.6</b>	<b>PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>71</b>
5.6.1	Convocatoria.....	71
5.6.2	Valoración inicial.....	72
5.6.2.1	Examen inicial.....	72
5.6.2.1.1	Valoración médica.....	73
5.6.2.1.2	Valoración de la condición física.....	73
5.6.2.1.3	Valoración del consumo de oxígeno.....	76
5.6.2.2	Análisis bioquímico.....	80
5.6.2.3	Índice HOMA – IR.....	81
5.6.3	Programa de ejercicio físico aeróbico.....	82
5.6.3.1	Prescripción de la intensidad de ejercicio físico aeróbico..	83
5.6.3.2	Características del programa de ejercicio físico aeróbico..	84
5.6.3.2.1	Fase I. Inicial.....	84

5.6.3.2.2 Fase II. Central.....	85
	<b>pág.</b>
5.6.3.2.3 Fase III. Final.....	85
5.6.3.3 Características de las sesiones de ejercicio.....	86
5.6.3.3.1 Etapa de Calentamiento.....	86
5.6.3.3.2 Etapa Central.....	87
5.6.3.3.3 Etapa de Recuperación.....	87
<b>5.7 EVALUACIÓN DIETARIA.....</b>	<b>88</b>
<b>5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>89</b>
<b>5.9 CONSIDERACIONES ETICAS.....</b>	<b>89</b>
<b>5.10 PROPIEDAD INTELECTUAL.....</b>	<b>90</b>
<b>5.11 VALORACIÓN EVENTOS ADVERSOS.....</b>	<b>91</b>
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>92</b>
<b>6.1 DATOS DEMOGRÁFICOS.....</b>	<b>92</b>
<b>6.2 CAPACIDAD AERÓBICA (CONSUMO DE OXÍGENO).....</b>	<b>95</b>
<b>6.3 VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.....</b>	<b>96</b>
6.3.1 Peso Corporal (PC).....	96
6.3.2 Índice de Masa Corporal (IMC).....	97
6.3.3 Circunferencia abdominal.....	97
6.3.4 Circunferencia de cadera.....	98
6.3.5 Índice cintura/cadera.....	99
6.3.6 Circunferencia de cuello.....	100
6.3.7 Porcentaje de grasa corporal(PGC).....	101
6.3.8 Masa grasa.....	101
6.3.9 Masa magra.....	102
<b>6.4 SHBG.....</b>	<b>102</b>
<b>6.5 HOMA – IR.....</b>	<b>103</b>
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>105</b>
<b>7.1 CAPACIDAD AERÓBICA (CONSUMO DE OXÍGENO).....</b>	<b>105</b>
<b>7.2 VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.....</b>	<b>106</b>

7.3 SHBG Y HOMA – IR.....	108
	<b>pág.</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>110</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>112</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>141</b>

## LISTA DE TABLAS

	<b>pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Criterios diagnósticos del síndrome metabólico.....	42
<b>Tabla 2.</b> Variables del estudio.....	70
<b>Tabla 3.</b> Escala de Borg.....	79
<b>Tabla 4.</b> Criterios de finalización de la prueba de esfuerzo.....	79
<b>Tabla 5.</b> Clasificación de la aptitud aeróbica.....	80
<b>Tabla 6.</b> Protocolo del programa de ejercicio físico aeróbico para mujeres jóvenes entre 20 y 30 años de edad sedentarias y con sobrepeso.....	82
<b>Tabla 7.</b> Clasificación de la intensidad de la actividad física.....	83
<b>Tabla 8.</b> Datos Demográficos.....	92
<b>Tabla 9.</b> Gama ideal por porcentaje de grasa al 21%.....	94
<b>Tabla 10.</b> Frecuencias cardíacas iniciales.....	95
<b>Tabla 11.</b> Frecuencias cardíacas de entrenamiento.....	95

## LISTA DE FIGURAS

	<b>pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Expresión y secreción de adipocitocinas por tejido adiposo en sujetos delgados.....	32
<b>Figura 2.</b> Expresión y secreción de adipocitocinas por tejido adiposo en sujetos obesos, resistentes a la insulina.....	33
<b>Figura 3.</b> DM2: La punta del iceberg.....	51
<b>Figura 4.</b> Mecanismos por los cuales el entrenamiento de ejercicio mejora la acción de la insulina y el control de la glucosa sanguínea.....	63
<b>Figura 5.</b> Normograma de Astrand-Rhyming.....	78

## LISTA DE ANEXOS

	<b>pág.</b>
<b>Anexo 1.</b> Consentimiento informado.....	141
<b>Anexo 2.</b> Cuestionario internacional de actividad física.....	143
<b>Anexo 3.</b> Cuantificación IPAQ.....	149
<b>Anexo 4.</b> Cuestionario de monitoreo pre-participación de la AHA/ACSM para instalaciones deportivas.....	150
<b>Anexo 5.</b> Registro consumo de alimentos.....	151
<b>Anexo 6.</b> Valoración inicial.....	155
<b>Anexo 7.</b> Normas de bioseguridad para el manejo de líquidos biológicos....	157
<b>Anexo 8.</b> Análisis bioquímico de la glucosa.....	158
<b>Anexo 9.</b> Análisis bioquímico de la insulina.....	160
<b>Anexo 10.</b> Análisis bioquímico de la SHBG.....	163
<b>Anexo 11.</b> Evolución diaria.....	165
<b>Anexo 12.</b> Programación de las sesiones.....	<b>166</b>
<b>Anexo 13.</b> Valoración de eventos adversos.....	167

## LISTA DE GRÁFICAS

	<b>pág.</b>
<b>Gráfica 1.</b> Cambios observados en la capacidad aeróbica (consumo de oxígeno).....	96
<b>Gráfica 2.</b> Cambios observados en la circunferencia abdominal.....	97
<b>Gráfica 3.</b> Cambios observados en la circunferencia de cadera.....	98
<b>Gráfica 4.</b> Cambios observados en el índice cintura/cadera.....	99
<b>Gráfica 5.</b> Cambios observados en el índice cintura/cadera de cada individuo.....	100
<b>Gráfica 6.</b> Cambios observados en la circunferencia de cuello.....	101
<b>Gráfica 7.</b> Cambios observados en la SHBG.....	102
<b>Gráfica 8.</b> Cambios observados en la SHBG de cada individuo.....	103
<b>Gráfica 9.</b> Cambios observados en el HOMA – IR.....	104

## INTRODUCCIÓN

El tejido adiposo juega un papel crítico en la homeostasis de la energía, no solamente en el almacenamiento de los triglicéridos, sino también en la respuesta a los nutrientes, señales neuronales y hormonales, y en la secreción de adipocitocinas que controlan alimentación, termogénesis, inmunidad y función neuroendocrina (1). Hay un resurgimiento de interés en el papel de las proteínas de unión a esteroides y su posible efecto sobre la RI y obesidad. Varios estudios (2 – 7) han demostrado una relación inversa entre las concentraciones séricas de insulina, de glucosa y la SHBG en mujeres, así las concentraciones séricas de la SHBG varían inversamente y la RI varía directamente con el grado de obesidad (2).

Se ha establecido que cambios en el estilo de vida como la pérdida de peso y el ejercicio físico son el tratamiento de primera línea para las alteraciones en la sensibilidad a la insulina y desórdenes del tejido adiposo como el sobrepeso o la obesidad. Por lo cual el estudio pretende establecer los efectos del ejercicio físico aeróbico realizado durante 60 minutos diarios, 5 veces a la semana, por 3 meses sobre los niveles séricos de la SHBG, las variables antropométricas y la sensibilidad a la insulina establecida mediante el método HOMA-IR en mujeres de 20 a 30 años que presentan sobrepeso.

Con el programa de ejercicio físico aeróbico planteado en el grupo de mujeres seleccionadas se pretende obtener al final de las 12 semanas de intervención un aumento de los niveles séricos de SHBG, un incremento de la sensibilidad a la insulina y una disminución del IMC, del porcentaje de grasa corporal, perímetro de

cintura y relación cintura-cadera, que permitan relacionar los cambios bioquímicos y antropométricos.

## **1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La carga de mortalidad tanto en países industrializados como en países en desarrollo está fuertemente influenciada por las muertes ocasionadas por ECNT (8, 9). El número total de muertes, así como, las tasas de mortalidad por ECNT son actualmente mayores en los países en desarrollo comparadas con las de países desarrollados. La proyección para el año 2020 es que 7 de cada 10 muertes ocurridas en países en desarrollo serán directamente ocasionadas por ECNT (9). Es imperativo destacar que la epidemia de ECNT y sus repercusiones en los sistemas de salud no son un problema exclusivo de países industrializados, por el contrario, representan una amenaza actual y futura para la salud pública de países en desarrollo como Colombia (8).

Para la población adulta de Bogotá las ECNT constituyen el principal problema de salud pública; generan altos costos en relación con morbi-mortalidad prevenible, pérdida de calidad de vida y años de vida productivos y pérdidas financieras que repercuten en el sistema de salud y la economía de la ciudad (10).

Por lo cual, el estudio detallado de los eventos fisiológicos que subyacen a las ECNT son de gran interés; en lo referente al sobrepeso y la RI, se ha descrito una relación inversa de la SHBG y la testosterona con los niveles de insulina y glucosa, lo que permite sugerir una cadena de eventos que llevaría a patologías

con RI (11). Se podría considerar el ejercicio físico aeróbico como una herramienta de calidad de vida que influye sobre los niveles de la SHBG, la sensibilidad a la insulina y las variables antropométricas (12). Se postula que la actividad física es un medio eficaz y económico para el tratamiento complejo de patologías relacionadas con la disminución de la sensibilidad a la insulina (13).

Por consiguiente, evaluar la influencia del ejercicio físico aeróbico sobre la SHBG, la sensibilidad a la insulina por medio del método HOMA-IR y las variables antropométricas en mujeres con sobrepeso y edades cronológicas entre los 20 y 30 años es pertinente ya que, se ha demostrado que los niveles de la SHBG y la testosterona están reducidos en hombres obesos e inversamente correlacionados con los índices de peso corporal. Además, las concentraciones séricas de SHBG y testosterona están inversamente correlacionadas con los niveles de insulina y glucosa en ayunas y post-prandiales, independientemente del grado de sobrepeso o el patrón de distribución de grasa. Esto obviamente implica que la insulina puede estar involucrada en la regulación de la síntesis y el metabolismo de la testosterona y la SHBG en hombres (14), siendo por lo tanto de interés realizar un estudio sobre estas relaciones en mujeres.

## **1.2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

El presente estudio pretende responder a la siguiente pregunta: ¿cuáles son los efectos de un programa de ejercicio físico aeróbico realizado durante 60 minutos diarios, 5 veces a la semana, por 3 meses sobre los niveles séricos de la SHBG, la sensibilidad a la insulina determinada por el método HOMA-IR y las variables antropométricas en mujeres de 20 a 30 años que presentan sobrepeso?, partiendo de la hipótesis de que los niveles séricos de la SHBG, la sensibilidad a la insulina

y las variables antropométricas se modifican por la realización del programa de ejercicio físico aeróbico en las mujeres del estudio.

## 2. JUSTIFICACIÓN

Durante los últimos 30 años, se ha acumulado evidencia epidemiológica sobre la asociación directa entre la inactividad física y el desarrollo de ECNT (15, 16). La inactividad física es actualmente reconocida como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (16), DM2 (17, 18), SM (18) y algunos tipos de cáncer (17). Adicionalmente, la inactividad física en conjunción con una dieta inadecuada son consideradas como la segunda causa de mortalidad prevenible, particularmente por su contribución al desarrollo de ECNT (8, 19). En Bogotá, una ciudad de más de 7 millones de habitantes, uno de cada tres adultos entre 18 y 65 años (36.4%) reportan ser inactivos físicamente (20) mientras que la prevalencia de inactividad física en otras grandes ciudades de Latinoamérica es similar (21, 22).

A su vez, en estudios de cohortes, se ha demostrado que la actividad física protege contra el desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular (23, 24), condiciones que son asociadas comúnmente con el SM. Actualmente, intervenciones en el estilo de vida, incluyendo actividad física regular, han demostrado reducir la incidencia de diabetes en más de la mitad de personas con intolerancia a la glucosa (ITG) (18, 25).

Aunque la patogénesis del SM no ha sido elucidada este síndrome se caracteriza por distintos grados de anormalidades de la insulina, la glucosa y el metabolismo lipídico, hipertensión, y sobrepeso, que si no se controlan, puede progresar a lo largo de los años en enfermedades tales como la diabetes y la aterosclerosis (26).

Debido a la actual epidemia de sobrepeso y estilo de vida sedentario en todo el mundo, el SM plantea un grave y creciente problema para los médicos y profesionales de la salud (27).

El sobrepeso y la obesidad conducen a efectos metabólicos adversos sobre la presión arterial, colesterol, triglicéridos y sensibilidad a la insulina. Otros problemas para la salud asociados con la obesidad incluyen dificultades respiratorias, desórdenes músculo-esqueléticos crónicos, alteraciones cutáneas e infertilidad. Los problemas de mayor gravedad se dividen en cuatro áreas principales: enfermedades cardiovasculares, condiciones asociadas con RI como la DM2, algunos tipos de cáncer y enfermedad de la vesícula biliar. La probabilidad de desarrollar DM2 e hipertensión arterial aumenta considerablemente con el aumento de grasa corporal. Aproximadamente el 85% de las personas con DM2 son obesos o con sobrepeso. En los análisis realizados por el Informe Mundial de la Salud de 2002, aproximadamente el 58% de la diabetes y el 21% de las cardiopatías isquémicas y entre el 8 - 42% de ciertos tipos de cáncer a nivel mundial son atribuibles a un IMC mayor de 21 Kg/m<sup>2</sup> (28).

Estimaciones de las muertes por ECNT ocurridas en los adultos mayores de 45 años residentes en Bogotá, indican una proporción considerable (una de cada cinco) que pueden ser atribuidas a los efectos de la inactividad física. Adicionalmente un 5% de la mortalidad por ECNT y un 2% de la mortalidad por todas las causas en esta población son potencialmente prevenibles si las metas en salud pública son enfocadas a reducir en un tercio la prevalencia de adultos inactivos físicamente (29).

Dada la evidencia actual es necesario realizar más estudios que apoyen los mecanismos fisiológicos que subyacen a todos estos eventos que se presentan en el comportamiento endocrino y hormonal de los humanos, subrayando la participación de las mujeres ya que la mayoría de estudios se han realizado en

hombres (14, 30). Relativamente pocos estudios se han hecho para evidenciar si las alteraciones en los niveles de andrógenos predicen enfermedades metabólicas. Dos estudios han demostrado que los niveles bajos de SHBG predicen la incidencia de la DM2 en mujeres (31). Por otro lado, es de interés las mujeres entre 20 y 30 años por su condición de premenopausia, ya que se ha evidenciado en algunos estudios que la relación entre hormonas sexuales y factores de riesgo metabólico podría ser indirecta y probablemente sustentada a través de las alteraciones en la cantidad de tejido adiposo en la región abdominal (32); mientras que en mujeres posmenopáusicas la adiposidad abdominal está asociada con un perfil de hormonas sexuales relativamente más androgénico (33).

A su vez se plantea el ejercicio físico aeróbico como un factor externo que puede modificar y regular dichas dinámicas con miras a la intervención en patologías, tales como el SM, DM2 y obesidad, donde se encuentra RI (30). Ya que cálculos de la mortalidad atribuible a la inactividad física así como de las posibles muertes prevenibles, pueden ser utilizados como soporte para la toma de decisiones para reducir substancialmente la prevalencia de inactividad física, conduciendo a la implementación de estrategias de salud pública y cambios en el ambiente construido enfocados hacia la promoción de la actividad física en la ciudad (34 – 36).

Por otra parte, realizar un estudio sobre los efectos del ejercicio físico aeróbico en las dinámicas de la RI y las variables antropométricas fortalece la evidencia en lo relacionado a la prescripción del ejercicio en condiciones especiales, en este caso en sobrepeso; favorece el entendimiento del comportamiento hormonal y endocrino de la mujer y abre un campo de estudio e investigación en la fisiología de la mujer.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GENERAL**

Establecer los efectos del ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada a vigorosa, realizado durante 60 minutos diarios, 5 veces a la semana, por 3 meses sobre los niveles séricos de la SHBG, la sensibilidad a la insulina y las variables antropométricas en mujeres de 20 a 30 años que presentan sobrepeso.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar los niveles séricos de la SHBG en mujeres con sobrepeso y edades cronológicas entre los 20 y 30 años, antes y después del programa de ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada a vigorosa, realizado durante 60 minutos diarios, 5 veces a la semana por 3 meses.
2. Establecer la sensibilidad a la insulina mediante el modelo de determinación de homeostasis (índice HOMA-IR) en mujeres con sobrepeso y edades cronológicas entre los 20 y 30 años, antes y después del programa de ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada a vigorosa, realizado durante 60 minutos diarios, 5 veces a la semana por 3 meses.

3. Identificar la correlación entre SHBG y la sensibilidad a la insulina, antes y después del programa de ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada a vigorosa, realizado durante 60 minutos diarios, 5 veces a la semana por 3 meses.
  
4. Establecer los cambios en las variables antropométricas en mujeres con sobrepeso y edades cronológicas entre los 20 y 30 años, después del programa de ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada a vigorosa, realizado durante 60 minutos diarios, 5 veces a la semana por 3 meses.

## **4. MARCO TEÓRICO**

### **4.1. SOBREPESO Y OBESIDAD**

#### **4.1.1. Definición**

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El IMC - el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros ( $\text{kg/m}^2$ ) - es una indicación simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos, tanto a nivel individual como poblacional (37).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso como un IMC igual o superior a 25, y la obesidad como un IMC igual o superior a 30. Estos umbrales sirven de referencia para las evaluaciones individuales, pero hay pruebas de que el riesgo de enfermedades crónicas en la población aumenta progresivamente a partir de un IMC de 21 (37).

#### **4.1.1.1. Datos sobre sobrepeso y obesidad**

Los últimos cálculos de la OMS indican que en 2005 había en todo el mundo (37):

- Aproximadamente 1600 millones de adultos (mayores de 15 años) con sobrepeso.

- Al menos 400 millones de adultos obesos.

Además, la OMS calcula que en 2015 habrá aproximadamente 2300 millones de adultos con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad (37).

Aunque antes se consideraba un problema exclusivo de los países de altos ingresos, el sobrepeso y la obesidad están aumentando espectacularmente en los países de ingresos bajos y medios, sobre todo en el medio urbano (37).

#### **4.1.1.2. Causas del sobrepeso y la obesidad**

La causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es un desequilibrio entre el ingreso y el gasto de calorías. El aumento mundial del sobrepeso y la obesidad es atribuible a varios factores, entre los que se encuentran (37):

- La modificación mundial de la dieta, con una tendencia al aumento de la ingesta de alimentos hipercalóricos, ricos en grasas y azúcares, pero con escasas vitaminas, minerales y otros micronutrientes.
- La tendencia a la disminución de la actividad física debido a la naturaleza cada vez más sedentaria de muchos trabajos, a los cambios en los medios de transporte y a la creciente urbanización.

#### **4.1.1.3. Consecuencias del sobrepeso y la obesidad**

El sobrepeso y la obesidad tienen graves consecuencias para la salud. El riesgo aumenta progresivamente a medida que lo hace el IMC. El IMC elevado es un importante factor de riesgo de ECNT, tales como (37):

- Las enfermedades cardiovasculares (especialmente las cardiopatías y los accidentes cerebrovasculares), que ya constituyen la principal causa de muerte en todo el mundo, con 17 millones de muertes anuales.
- La diabetes, que se ha transformado rápidamente en una epidemia mundial. La OMS calcula que las muertes por diabetes aumentarán en todo el mundo en más de un 50% en los próximos 10 años.
- Las enfermedades del aparato locomotor, y en particular la artrosis.
- Algunos cánceres, como los de endometrio, mama y colon.

En adición, el entendimiento de la biología del tejido adiposo, y en particular, sus funciones secretoras ha mejorado sustancialmente, modificando completamente la comprensión de la fisiopatología entre el incremento de la masa grasa, la RI y las complicaciones cardiovasculares (38). A continuación, se profundiza en la fisiología del tejido adiposo en el sobrepeso y la obesidad.

#### **4.1.2. Tejido adiposo**

El tejido adiposo permite almacenar el exceso de calorías como los lípidos (triglicéridos), que son moléculas hidrofóbicas que se pueden almacenar en grandes cantidades y que contienen dos veces más cantidad de energía por unidad de masa que otros nutrientes. Por esta razón, el tejido adiposo siempre se ha conocido como una reserva de energía y un aislante térmico (39).

Los adipocitos son las únicas células especializadas y adaptadas para almacenar lípidos sin que ello comprometa su integridad funcional. Ellos tienen la maquinaria enzimática necesaria para sintetizar los ácidos grasos (un proceso conocido como la lipogénesis) y almacenar los triglicéridos durante los períodos de oferta de energía y movilizarlos a través de lipólisis cuando hay un déficit de calorías. El sistema nervioso central participa en la regulación de estos dos procesos por

medio de la actividad neuronal directa o indirecta. Otros sistemas de regulación (digestivo y endocrino) participan por medio de los nutrientes y las hormonas en función de las necesidades (40). El sistema nervioso autónomo actúa directamente sobre el tejido adiposo a través de sus divisiones simpática y parasimpática. El primero promueve las acciones catabólicas (lipólisis), por medio de estimulación  $\beta$ -adrenérgica que activa la enzima lipasa sensible a hormonas (HSL) (41). El sistema parasimpático organiza acciones anabólicas por aumentar la producción de insulina y la captura de glucosa y ácidos grasos (42).

#### **4.1.2.1. Tipos de tejido adiposo**

En mamíferos hay dos tipos: tejido adiposo blanco y tejido adiposo pardo. El tipo *pardo* o *marrón* especializado en la producción de calor (termogénesis) y prácticamente ausente en humanos adultos, se encuentra en fetos y recién nacidos. Sus adipocitos tienen en promedio de 30 – 40  $\mu\text{m}$  de diámetro, más pequeños que los del tipo blanco (diámetro aproximado de 60 – 100  $\mu\text{m}$ ). Tienen muchas partículas de lípidos citoplasmáticas de diferentes tamaños, citoplasma abundante, núcleo esférico y excéntrico y abundantes mitocondrias que liberan calor a través de la oxidación de ácidos grasos (43).

El tejido adiposo blanco cuenta con una capacidad funcional mucho más amplia que el tipo pardo, aunque su participación en la termogénesis es insignificante. Su distribución está generalizada en todo el cuerpo, en torno a la región subcutánea, división visceral de la cavidad abdominal o mediastino y en grupos de músculos, donde brinda protección mecánica, y facilita el deslizamiento suave de las fibras musculares una sobre la otra sin comprometer su integridad funcional. Dado que es un excelente aislante térmico y a su amplia distribución, incluyendo la dermis y tejido subcutáneo tiene un papel importante en la conservación de la temperatura corporal. Debido a su capacidad para almacenar energía (alrededor de 200.000 –

300.000 Kcal en adultos no obesos) y proveer cuando sea necesario, el más importante sistema de amortiguación para el balance de energía (39).

También se ha descubierto su capacidad para secretar hormonas, atribuyéndole su rol endocrino. Estas hormonas, conocidas como adipocitocinas, han revolucionado la concepción de su función biológica, consolidando la idea que no es solamente un proveedor o reservorio de energía, sino también un órgano dinámico y central para la regulación metabólica (39).

#### **4.1.2.2. Tejido adiposo e inflamación**

El sobrepeso y la obesidad están asociados con un proceso inflamatorio en el tejido adiposo, con interrelaciones entre adipocitos y sistema inmune, sin embargo los mecanismos patofisiológicos permanecen mal entendidos (38). Otros aspectos fisiológicos y patológicos que han generado una considerable suma de trabajos experimentales y clínicos durante la última década es que los adipocitos tienen la capacidad de sintetizar y secretar varios factores colectivamente llamados adipocitocinas. Algunos de ellos parecen desempeñar un papel importante en la obesidad asociada con RI y las complicaciones cardiovasculares (44, 45).

Por lo tanto, también debe tenerse en cuenta que a nivel del tejido, el sobrepeso y la obesidad no son enfermedades del adipocito exclusivamente, sino también incluye otros tipos de células que residen en el tejido adiposo blanco. Este concepto nos ayuda a comprender los mecanismos fisiopatológicos de la RI y la DM2 (38).

Así, el sobrepeso y la obesidad está asociada con una respuesta inflamatoria crónica, caracterizada por la producción anormal de adipocitocinas, y la activación de vías de señalización pro-inflamatorias, resultando en la inducción de varios

marcadores biológicos de inflamación (46 – 51). A su vez, una reducción en el peso corporal está acompañada por una disminución o incluso una normalización de estos parámetros biológicos (50 – 55). Esta asociación es significativa, y varios modelos animales sugieren que estos procesos inflamatorios tienen una relación causal con el sobrepeso y la obesidad y sus co-morbilidades como la RI, DM2 y enfermedades cardiovasculares (38).

Los adipocitos comparten con las células inmunitarias ciertas propiedades como la activación del complemento (56) y la producción de citocinas pro-inflamatorias (46). Los precursores de adipocitos también comparten rasgos con los macrófagos. Los preadipocitos tienen la capacidad de fagocitosis en respuesta a varios estímulos (57, 58). Además, numerosos genes que codifican para factores de transcripción, citocinas, moléculas de señalización inflamatoria, y transportadores de ácidos grasos son esenciales para la biología del adipocito, y también se expresan y son funcionales en macrófagos (59 – 61).

La evidencia sugiere, la presencia de una inflamación general de bajo grado en la obesidad, con niveles alterados de varios factores circulantes, tales como un aumento en los niveles plasmáticos de proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) y otros marcadores biológicos de inflamación (44, 45, 62 – 67). Además hay una correlación entre el IMC y niveles de PCR en individuos sanos. Se ha reportado que la IL-6 incrementa la producción hepática de PCR (62, 68). A su vez, el contenido de IL-6 en el tejido adiposo es más alto en pacientes obesos mostrando un nivel aumentado de PCR. Por otro lado, hay al menos 2 veces de mayor riesgo de DM2 dentro de 3 – 4 años en individuos obesos con niveles altos de PCR (69).

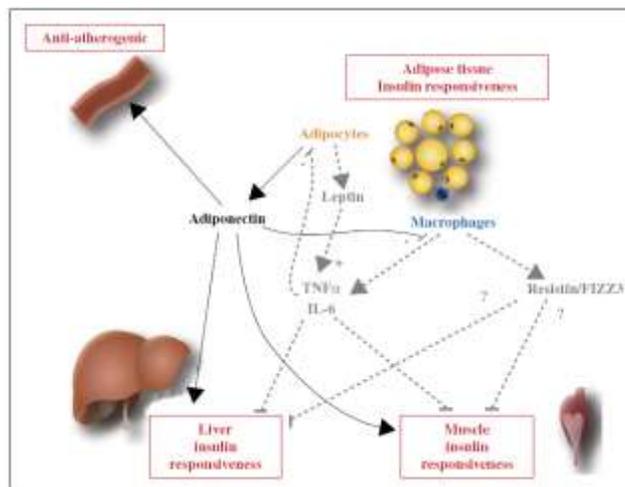
A nivel del tejido adiposo, el TNF- $\alpha$  ha mostrado estar sobreexpresado en el tejido adiposo blanco desde diferentes modelos animales de obesidad, y es considerado como una molécula que hace un vínculo entre inflamación y obesidad. El TNF- $\alpha$

recombinante disminuye la sensibilidad a la insulina, mientras que el TNF- $\alpha$  en ratones que no expresan el receptor de TNF- $\alpha$  tienen una sensibilidad incrementada en respuesta a esta hormona (46, 70). A partir de modelos animales de obesidad se ha sugerido que la sobreproducción de este factor por el tejido adiposo blanco contribuye a la RI (38).

#### 4.1.2.2.1. Adipocitocinas

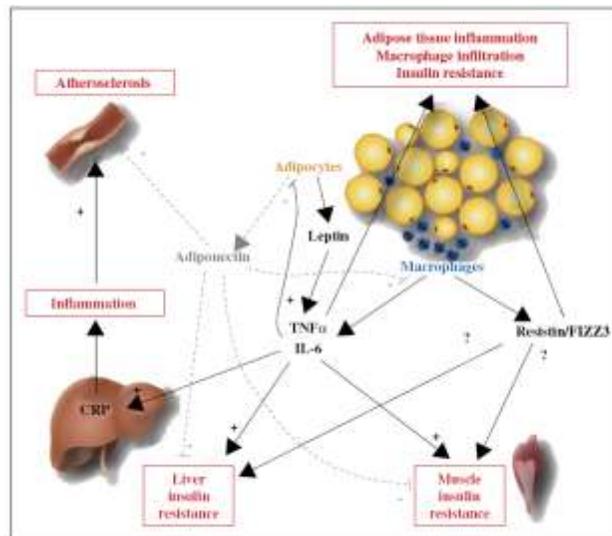
Otras moléculas adiposas específicas que están involucradas en el control del metabolismo energético, también regulan la respuesta inmune. Por ejemplo, la leptina, además de su papel clave en la ingesta de alimentos y el gasto energético también regula procesos inmunes (71 – 73). Las adipocitocinas son proteínas sintetizadas y secretadas por los adipocitos (**Fig. 1, 2**). Varios estudios han demostrado que la producción de adipocitocinas se ve alterada en la obesidad, DM2 y SM (74).

**Figura 1.** Expresión y secreción de adipocitocinas por tejido adiposo en sujetos delgados.



**Fuente:** BASTARD, JP., MAACHI, M., LAGATHU, C., KIM, M., CARON, M., VIDAL, H., CAPEAU, J., FEVE, B. 2006.

**Figura 2.** Expresión y secreción de adipocitocinas por tejido adiposo en sujetos obesos, resistentes a la insulina.



**Fuente:** BASTARD, JP., MAACHI, M., LAGATHU, C., KIM, M., CARON, M., VIDAL, H., CAPEAU, J., FEVE, B. 2006.

#### 4.1.2.2.1.1. Leptina

La *leptina* codificada por el gen *ob*, es expresada y producida principalmente por el tejido graso blanco y, más concretamente por adipocitos maduros diferenciados (75). Por esto, se considera como un marcador de tejido adiposo en los seres humanos. En humanos, la expresión del RNAm de leptina es mayor en el tejido adiposo subcutáneo que en el tejido adiposo visceral (76). Aunque está involucrada en la regulación de la homeostasis de la energía (77), la leptina actúa principalmente a nivel del SNC para regular la ingesta de alimentos y gasto energético, hay una relación entre la leptina y el estado inflamatorio de bajo grado en la obesidad, sugiriendo que la leptina puede ejercer efectos biológicos periféricos en función de su estructura similar a citocinas (**Fig. 1, 2**) (75). Además, los receptores de leptina pertenecen a la familia de receptores de citocinas clase I, y varios trabajos han informado que hay una respuesta inflamatoria aumentada

asociada con la presencia de hiperleptinemia sin obesidad (78, 79), y que la leptina es capaz de controlar la producción de TNF- $\alpha$  y la activación de los macrófagos. Sin embargo, los mecanismos subyacentes no están claramente identificados (78).

#### **4.1.2.2.1.2. Adiponectina**

La *Adiponectina*, fue descubierta por varios grupos, y se le han dado varios nombres: ACRP30 (proteína de 30kDa del adipocito relacionada con el complemento) o adipoQ en ratón y GBP28 (proteína 28 de unión a la gelatina) en humanos (80). Está altamente expresada en el tejido adiposo. Los niveles plasmáticos de adiponectina, que constituyen el 0.01% de proteínas circulantes, está entre 5 a 30 mg/L en sujetos delgados control, mientras que los de leptina son entre 2 a 8  $\mu$ g/L. La expresión del RNAm de adiponectina es dependiente de la localización del tejido adiposo. Este es menor en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo (81). La adiponectina tiene varias particularidades que la distinguen de otras adipocitocinas: 1) los niveles circulantes están disminuidos en obesos y/o en pacientes con DM2 y en pacientes con enfermedad coronaria, 2) hay una correlación positiva entre adiponectinemia y sensibilidad a la insulina, 3) hay una correlación inversa entre adiponectinemia y obesidad y más particularmente con obesidad abdominal y 4) la adiponectina puede jugar un papel protector contra la aterosclerosis y la RI. La acción de sensibilidad a la insulina de la adiponectina puede involucrar la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), que se sabe regula las concentraciones celulares de malonyl CoA por la inhibición de la acetyl CoA carboxilasa (82). Esta inhibición resulta en un nivel disminuido de malonyl CoA intracelular y una subsecuente disminución de la lipogénesis asociada con aumento en la beta-oxidación de ácidos grasos mitocondriales. La adiponectina es también capaz de regular la producción hepática de glucosa por un efecto de la expresión de la fosfoenolpiruvato

carboxiquinasa y glucosa-6-fosfatasa, 2 enzimas claves de la neoglucogénesis (82).

Además de sus efectos sensibilizantes de insulina, la adiponectina puede tener un efecto protector en la pared vascular actuando de forma temprana en varias etapas del proceso de aterogénesis (**Fig. 1, 2**): 1) modulación de moléculas de adhesión endotelial (83), 2) transformación de macrófagos en células espumosas (84) y 3) modulación de la proliferación de células de músculo liso vascular (85). Además, puede modular la respuesta inflamatoria inducida por TNF- $\alpha$ ; se ha demostrado que la adiponectina reduce la secreción del TNF- $\alpha$  por los macrófagos (86). Este efecto anti-TNF- $\alpha$  puede explicar el efecto anti-inflamatorio y anti-aterogénico de la adiponectina. En contraste, ambos el TNF- $\alpha$  y la IL-6 reducen los niveles de RNAm de adiponectina en adipocitos humanos, lo cual es un mecanismo adicional por el cual estas 2 citocinas inducen RI (87).

#### **4.1.2.2.1.3. Resistina**

En los roedores, se ha descrito otra adipocitocina: la *Resistina*. También llamada FIZZ3 (encontrada en zonas inflamatorias); se ha demostrado que los niveles circulantes y en tejido adiposo de resistina están aumentados en roedores obesos y disminuyen durante el tratamiento con tiazolidindionas. Además la infusión de resistina recombinante en animales control delgados inducen RI, mientras su inmuno-neutralización mejora la sensibilidad a la insulina en animales obesos insulino resistentes. En adipocitos cultivados, la resistina reduce el transporte de glucosa estimulado por insulina, un efecto que es revertido mediante un anticuerpo anti-resistina. Además, la resistina inhibe la diferenciación de adipocitos. Estos estudios sugieren que la resistina podría ser un vínculo entre tejido adiposo, obesidad y RI (**Fig. 1, 2**) (88).

Recientemente se ha demostrado que las ratas knockout para el gen de resistina presentan glicemia en ayunas inferiores y una mayor sensibilidad a la insulina asociada con una reducción de producción hepática de glucosa. La falta de resistina podría dar lugar a la activación de AMPK y, por consiguiente, a la disminución de expresión de genes implicados en la neoglucogénesis hepática, permitiendo sugerir que la resistina podría ejercer efectos opuestos a los de la adiponectina. En lo que respecta a la resistina en los seres humanos, los resultados son contradictorios ya que algunos estudios han demostrado que la resistina se expresa en el tejido adiposo, mientras que otros no encontraron su presencia o detectaron solamente muy bajas concentraciones de RNAm en este tejido. Se cree que el adipocito no es el principal tipo celular productor de resistina en los seres humanos, sino que es secretada por los monocitos circulantes y macrófagos. La mayoría de los estudios no encontraron correlación entre los niveles plasmáticos de resistina, el IMC y la RI en humanos (89).

#### **4.1.2.2.2. Citocinas inflamatorias**

##### **4.1.2.2.2.1. TNF- $\alpha$**

El TNF- $\alpha$  es una citocina pro-inflamatoria producida por una variedad de tipos celulares, pero principalmente por macrófagos y linfocitos (**Fig. 1, 2**). Este puede ser producido por el tejido adiposo aunque esta producción en humanos es débil. Sin embargo, el TNF- $\alpha$  se cree juega un papel importante en la patofisiología de RI en roedores (46) a través de la fosforilación de la proteína del substrato-1 del receptor de la insulina (IRS-1) en residuos serina. Esto podría evitar su interacción con la subunidad  $\beta$  del receptor de la insulina, y detener la vía de señalización de la insulina. Aunque estudios clínicos han mostrado que el tejido adiposo visceral está vinculado fuertemente a la RI, la expresión del RNAm del TNF- $\alpha$  es similar en tejido adiposo subcutáneo y visceral (90, 91).

Sin embargo, el TNF- $\alpha$  está débilmente expresado en tejido adiposo humano tanto subcutáneo como profundo y su expresión no está siempre modificada en la obesidad (92). Esto corresponde con la evaluación de la secreción *in vivo*, la cual mostró que la producción de TNF- $\alpha$  por el tejido adiposo abdominal subcutáneo es cuantitativamente insignificante en sujetos obesos y delgados. Esto sugiere que el tejido adiposo no está directamente implicado en los niveles circulantes de TNF- $\alpha$  aumentados observados en obesidad en humanos. Puede ser hipotetizado que otros mecanismos que involucran un efecto sistémico de la leptina o de otras adipocitocinas pueden inducir secreción de TNF- $\alpha$  por otros tipos celulares como los macrófagos. Sin embargo, el papel exacto del TNF- $\alpha$  en la obesidad humana requiere mayor investigación (93).

#### 4.1.2.2.2. IL-6

La IL-6 es producida por muchos tipos de células (fibroblastos, células endoteliales, monocitos) y muchos tejidos incluyendo el tejido adiposo. Es bien conocido, que la producción de IL-6 por el tejido adiposo aumenta en la obesidad (47, 48). Se cree que del 15 al 30% de los niveles circulantes de IL-6 derivan de la producción del tejido adiposo en ausencia de una inflamación aguda (78). La secreción es mayor en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo (47, 94). Sin embargo, en el tejido adiposo, la mayor proporción de IL-6 no es producida por adipocitos maduros, sino más bien por células de la fracción vascular estromal incluyendo preadipocitos, células endoteliales y monocitos-macrófagos. La IL-6 es una citocina multifuncional que actúa en muchas células y tejidos. Uno de los principales efectos es la inducción de la producción hepática de PCR, la cual es conocida por ser un marcador de riesgo importante e independiente de complicaciones cardiovasculares (**Fig. 1, 2**) (95).

A su vez, hay una relación entre el contenido de la IL-6 en el tejido adiposo y los niveles circulantes tanto de IL-6 como PCR (96). Además, se ha propuesto recientemente que la IL-6 desempeña un papel central en el vínculo entre obesidad, inflamación y enfermedad coronaria (97). Como el tejido adiposo visceral puede producir mayores cantidades de IL-6 que el tejido adiposo subcutáneo (47), esto podría explicar en parte la relación entre depósitos centrales de grasa y complicaciones de riesgo cardiovascular en humanos. Por otra parte, la producción de IL-6 por el tejido adiposo podría afectar directamente el metabolismo hepático por la inducción de la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad e hipertrigliceridemia, ya que el tejido adiposo visceral y el hígado están estrechamente relacionados por el sistema venoso porta (98).

Estudios recientes sugieren que la IL-6 podría estar involucrada en la RI y sus complicaciones (48, 99). El receptor de la IL-6 pertenece a la familia de los receptores de la citocinas clase I involucrando la vía de transducción de señal JAK/STATs (quinasas Janus/transductores de señal y activadores de la transcripción). La activación de quinasas Janus induce la fosforilación de STAT, dimerización y traslocación al núcleo para regular la transcripción de genes blanco (100). Se ha establecido que ocurre una fuerte interacción entre esta citocina y las vías de señalización de la insulina que generalmente lleva a una alteración en el efecto biológico de la insulina. Aunque los mecanismos exactos no han sido elucidados, podría involucrar activación de tirosina fosfatasa (101) o una interacción entre el supresor de la señalización de citocina (SOCS) y el receptor de insulina (102 – 104). Cualquiera que sea el mecanismo involucrado, está claramente demostrado que citocinas como el TNF- $\alpha$  y la IL-6 son capaces de disminuir la acción de la insulina. Por lo tanto, además del aumento del riesgo cardiovascular vinculado a la inflamación, el incremento crónico en los niveles circulantes de citocinas podría contribuir a la RI (101 – 106).

De esta forma, el sobrepeso y la obesidad considerados como ese estado inflamatorio en el tejido adiposo, trae consigo una interrupción de las señales de traducción de la insulina, con la consiguiente RI (107) que es pertinente aclarar.

## **4.2. RESISTENCIA A LA INSULINA**

### **4.2.1. Generalidades de la insulina**

La insulina posee efectos en múltiples órganos blanco que se podrían clasificar en agudos; que afectan principalmente el metabolismo de carbohidratos y en efectos intermedios y a largo plazo. Los principales efectos agudos de la insulina sobre los tejidos blanco son (108): estímulo de la captación de glucosa, mediante el favorecimiento de la traslocación de los glucotransportadores GLUT-4 a la membrana plasmática en músculo y tejido adiposo; estímulo de la síntesis de glucógeno e inhibición de su degradación en hígado y músculo; estímulo del metabolismo oxidativo de la glucosa (glucólisis); inhibición de la gluconeogénesis hepática; estímulo de la captación y almacenamiento de grasas por el tejido adiposo (estímulo a la LPL-1 y triglicérido sintasa) e inhibición de la lipólisis en tejido adiposo (por inhibición de la lipasa adipolítica u hormonosensible) (109, 110).

Los principales efectos a mediano y largo plazo de la insulina son: efectos sobre la captación/retención de iones y el metabolismo hidroelectrolítico; estímulo a la síntesis e inhibición de la degradación de proteínas; efectos sobre la expresión génica (transcripción); efectos sobre el recambio del mRNA; estímulo del crecimiento, proliferación y diferenciación celulares (111).

Por lo tanto, las moléculas implicadas en el proceso de la respuesta biológica a la insulina se pueden clasificar en tres niveles (112):

- Nivel 1: desde el receptor de insulina, hasta el nivel correspondiente a la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K).
- Nivel 2: moléculas que actúan como segundos mensajeros intracelulares, la mayoría involucradas en fenómenos de fosforilación secuencial.
- Nivel 3: moléculas involucradas en la respuesta efectora a la insulina.

#### **4.2.1.1. Mecanismo de la resistencia a la insulina**

El término “**Resistencia a la Insulina**” en humanos es frecuentemente utilizado como sinónimo de alteración en la utilización de glucosa estimulada por insulina (113 – 115) medido con la técnica del clamp hiperinsulinémico-euglicémico (116). Consecuentemente, investigaciones básicas en el área de RI como componente fundamental de la patogénesis de la DM2, se han enfocado en los tejidos responsables para la captación de glucosa mediada por insulina, dentro de los cuales están: músculo, hígado y tejido adiposo (112).

Además del músculo e hígado, el tejido adiposo es el tercer sitio relevante metabólicamente de acción de la insulina. Mientras la utilización de glucosa estimulada por insulina en el tejido adiposo es de menor importancia cuantitativamente comparada con la del músculo, la regulación de la lipólisis con la liberación subsecuente de glicerol y ácidos grasos libres dentro de la circulación por la insulina tienen mayores implicaciones para la homeostasis de la glucosa. Es aceptado que la disponibilidad y utilización aumentada de ácidos grasos libres contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina en músculo esquelético (112, 117). Sin embargo, los ácidos grasos libres han mostrado incrementar la producción endógena de glucosa tanto por estimulación de enzimas clave, como también por proveer energía para la gluconeogénesis (118). Finalmente, el glicerol liberado durante la hidrólisis de triglicéridos sirve como un sustrato gluconeogénico. Por consiguiente, la resistencia a la acción antilipolítica de la

insulina en el tejido adiposo resulta en una liberación excesiva de ácidos grasos libres y glicerol que podría tener efectos perjudiciales sobre la homeostasis de la glucosa (119).

La sensibilidad a la insulina se puede evaluar por medio de varios modelos, entre ellos el Homeostatic Model Assessment – HOMA – de RI y función celular  $\beta$ , descrito en 1985. Es un método para evaluar matemáticamente la interacción entre la función celular  $\beta$  y la RI en un modelo idealizado que utiliza para el cálculo las concentraciones séricas de glucosa e insulina en estado estable (120).

Dentro de las ECNT que presentan sobrepeso y RI se encuentra el SM y DM2, por lo cual se detallan a continuación estas condiciones patológicas.

#### **4.2.2. Síndrome Metabólico**

El SM es un tema de actualidad en la comunidad médica, y su enfoque es esencial, pues se relaciona dentro de las enfermedades que causan mayor mortalidad a nivel mundial y su incidencia va en aumento (121).

El SM es un conjunto de factores de riesgo para DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV), caracterizado por la presencia de RI e hiperinsulinismo compensador asociados con trastornos del metabolismo de los carbohidratos y lípidos, cifras elevadas de presión arterial (PA) y obesidad (122, 123). Muchas organizaciones han propuesto criterios para el diagnóstico del SM, tal como aparece en la Tabla 1.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) enfatizó en el papel central de la RI, que es difícil de medir en la práctica diaria, pero aceptó evidencias indirectas, como la alteración de la glucosa en ayunas (AGA) y tras carga o intolerancia a los

carbohidratos (IC) y la DM2. Entonces según los criterios de la OMS, para diagnosticar el SM, el paciente debe mostrar marcadores de RI, más dos factores de riesgo adicional, que incluyen obesidad (medida por IMC y/o relación cintura-cadera (RCC)), hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, nivel de colesterol HDL bajo y microalbuminuria (124).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico

CRITERIOS	OMS (1998)	EGIR (1999)	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
<b>RI</b>	AGA, IC, DM2 o sensibilidad disminuida a la insulina	Insulina plasmática >perc. 75.	Ninguno	AGA o IC	Ninguno	Ninguno
<b>OBESIDAD</b>	H: RCC >0.9 M: RCC >0.85 y/o IMC > 30	H: Pa ≥ 94 cm M: Pa ≥ 80 cm	H: Pa ≥ 102 cm M: Pa ≥ 88 cm	IMC ≥ 25	Pa elevado según la población (Colombia H: > 90 cm y M: > 80 cm)	H: Pa ≥ 102 cm M: Pa ≥ 88 cm
<b>DISLIPIDEMIA</b>	TG ≥ 150 mg/dL y/o H: HDL <35 mg/dL, M: HDL <39 mg/dL	TG ≥ 150 mg/dL y/o HDL <39 mg/dL	TG ≥ 150 mg/dL y/o H: HDL <40 mg/dL M: HDL <50 mg/dL	TG ≥ 150 mg/dL y/o H: HDL <40 mg/dL M: HDL <50 mg/dL	TG ≥ 150 mg/dL o con medicamentos H: HDL <40 mg/dL M: HDL <50 mg/dL con medicamentos	TG ≥ 150 mg/dL o con medicamentos H: HDL <40 mg/dL M: HDL <50 mg/dL con medicamentos
<b>PRESIÓN ARTERIAL</b>	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg o con antihipertensivos	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg o con antihipertensivos	≥ 130/85 mmHg o con antihipertensivos
<b>GLICEMIA</b>	Iguales criterios que el ítem RI	AGA o IC pero no DM2	>110 mg/dL incluyendo DM	AGA o IC, pero no DM	>100 mg/dL incluyendo DM	>100 mg/dL o con medicamentos antidiabéticos
<b>OTROS</b>	Microalbuminuria	Ninguno	Ninguno	Otras características de RI	Ninguno	Ninguno

<sup>1</sup> Condiciones de hiperinsulinemia euglicémica con toma de glucosa en el cuartil inferior; AGA: Alteración de la glucosa en ayunas; IC: Intolerancia a los carbohidratos; H: Hombres; M: Mujeres; RCC: Relación cintura/cadera; Pa: Perímetro abdominal; TG: Triglicéridos; HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

**Fuente:** PINEDA, C. 2008.

En 1999 el “European Group for Study of Insulin Resistance” (EGIR) propuso sus propios criterios. Este grupo empleó el término *síndrome de resistencia a la insulina*, más que el de SM, e introduce como necesaria la demostración de la RI, con medición de niveles plasmáticos de insulina mayores al percentil 75, junto con otros dos factores, que incluyen obesidad central medida por perímetro abdominal, hipertensión, hipertrigliceridemia y/o HDL bajo, y estados de pre-diabetes (AGA y/o IC). Una diferencia importante con el grupo de la OMS, es que excluyen a los pacientes con DM2 (124, 125).

En 2001 el National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), introdujo sus propios criterios para diagnosticar el SM. El panel no hizo necesaria la demostración directa de la RI, ni obligó la presencia de un factor único para el diagnóstico como los anteriores. Pero en su lugar, estableció la presencia de por lo menos 3 de 5 factores, que incluían obesidad abdominal medida por perímetro abdominal, hipertrigliceridemia, HDL bajo, PA elevada >130/85 mmHg (no necesariamente en rango de HTA) y glicemia elevada. En la definición original del 2001, el punto de corte de la glicemia para ser criterio de SM era de 110 mg/dL (6.1 mmol/L) (126), pero en 2004 con la actualización de la American Diabetes Association se modificó a 100 mg/dL (5.6 mmol/L) (127).

En 2003 la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) modificó los criterios del ATP III, para rescatar el papel central de la RI, y de nuevo lo denominó como síndrome de resistencia a la insulina, como el EGIR. En su propuesta se volvió al criterio necesario de la RI manifestado por AGA o IC más cualquiera de varios factores según criterio clínico, es decir, que no se daba un mínimo de criterios por cumplir, sino que dejaba a juicio del médico. Estos criterios incluían sobrepeso u obesidad definido por un IMC >25, hipertrigliceridemia, HDL bajo, PA elevada >130/85 mmHg, glicemia elevada manifestada por AGA o IC pero no incluye DM y otras características de RI (128).

En 2005, la International Diabetes Foundation (IDF) publicó sus propios criterios (129). Este grupo dejó como criterio necesario la obesidad, enfatizó que la mejor medida es el perímetro abdominal, por su alta correlación con la RI. Sumado a dos de los siguientes criterios: hipertrigliceridemia, HDL bajo, PA elevada >130/85 mmHg, glicemia >100 mg/dL incluyendo DM (127).

En 2005, la American Heart Association (AHA) y el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), publicaron sus criterios muy similares a los del ATP III, y que son prácticos en la clínica. Debe cumplir con 3 de los 5 criterios: obesidad central por

perímetro abdominal, hipertrigliceridemia o en tratamiento farmacológico, HDL bajo o en tratamiento farmacológico, PA elevada >130/85 mmHg ó con anti-hipertensivos, glicemia basal elevada o en tratamiento farmacológico para hiperglicemia. Además consideran que en población con perímetro abdominal limítrofe (hombres entre 94 y 101 cm y mujeres entre 80 y 87 cm) pueden exhibir características de la RI, como: DM2 familiar en primer grado de comienzo en <60 años, síndrome de ovario poliquístico, hígado graso, PCR >3 mg/dL, microalbuminuria, glicemia post-carga alterada, apoB elevada (125).

Por consiguiente, los criterios característicos de SM son: la **Resistencia a la Insulina**, que es un fenómeno fisiopatológico donde se altera la acción biológica de la insulina en los diferentes tejidos de la economía, y provoca una hiperinsulinemia compensatoria. Cuando el organismo no puede mantener esta respuesta de hiperinsulinemia, se desarrolla la DM2. Pero en el caso contrario, si la hiperinsulinemia se sostiene, se desarrollan una serie de alteraciones, principalmente de tipo metabólico, que aumentan el riesgo de sufrir ECV (123).

El método más usado para demostrar RI, es la medición de insulina en ayunas, que se correlaciona bien con la captación de glucosa corporal total («whole-body glucose uptake»), pero puede alterarse por la variabilidad individual en la secreción de insulina. Otras medidas son índices derivados de la insulina en ayunas y la glucosa, como el Homeostatic Model Assessment (HOMA), el Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) y el Insulin Sensitivity Index (ISI). Se utilizan otros indicadores indirectos de RI como la glicemia basal y la glicemia postcarga de glucosa (121).

Otro criterio es la **Obesidad**; la relación de la obesidad con la RI dificulta la valoración del aporte de cada uno de estos fenómenos con el SM. Desde el punto de vista epidemiológico, la creciente epidemia de obesidad, se ha conectado con el aumento en las ECV y el SM. La obesidad se puede definir como un aumento

en el porcentaje de grasa corporal total, por encima de un valor estándar, que refleja a nivel celular un aumento en el número y/o tamaño de los adipocitos. Esta situación es por lo general producto de un desequilibrio entre las calorías que se ingieren y las que se gastan. Claro que la obesidad comprende toda una serie de mecanismos biológicos (genéticos, hormonales, inmunológicos, etc.), psicológicos y sociales, que la hacen un fenómeno complejo. En los últimos años, se le ha dado mucha importancia a la distribución del tejido adiposo, más que a su volumen *per se*. Existe buena evidencia que asocia la obesidad central o superior al riesgo cardiovascular y metabólico, por su alta relación con grasa perivisceral. La grasa intra-abdominal o visceral es un factor de riesgo independiente de RI, intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión, todos criterios del SM (130).

Varios estudios evidencian que la grasa intra-abdominal, medida por la circunferencia abdominal se asocia de manera independiente con cada uno de los criterios del SM, y sugieren que puede tener un papel central en la patogénesis del SM (131, 132). Existen varios métodos indirectos para descubrir la obesidad, que se evaluaron en el último consenso de la US Preventive Services Task Force (133). El IMC es la medida más utilizada y con mayor evidencia sobre su relación con eventos adversos en salud, tiene una correlación alta con la grasa corporal ( $r=0.7 - 0.8$ ) (134).

El perímetro abdominal (Pa) y la relación cintura/cadera evalúa la adiposidad central. Se recomienda utilizar más el Pa. Los límites del Pa, se deben interpretar de acuerdo con el origen étnico y geográfico. Existe controversia sobre el valor adicional del Pa sobre el IMC. Pero se cuestiona la falta de estandarización de la medición del Pa (135).

La **Dislipidemia** en el SM es otra importante característica, se considera que la asociación entre dislipidemia y SM es altamente aterogénica y se caracteriza por:

1. Hipertrigliceridemia: TG >150 mg/dL;
2. Colesterol de alta densidad disminuido:

a. Hombres: HDL <40 mg/dL, b. Mujeres: HDL <50 mg/dL; 3. Incremento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas; 4. Aumento de ácidos grasos libres en plasma y 5. Aumento de apolipoproteína B (136).

Actualmente existe evidencia de la asociación lineal del aumento de **Presión Arterial** (PA), con el riesgo cardiovascular. Varios estudios relacionan la RI, con el aumento de la PA. Desde el ATP III, se tiene como criterio una PA >130/85 mmHg. Aunque este nivel puede parecer arbitrario, surge de múltiples estudios, que demuestra riesgo cardiovascular desde niveles de PA menores que las requeridas para diagnosticar hipertensión arterial (HTA). El riesgo de ECV comienza desde la PA de 115/75 mmHg, y con cada incremento de 20 mmHg en la presión sistólica o 10 mmHg en la presión diastólica, se dobla el riesgo cardiovascular. El nivel de 130/85 mmHg, es el mismo planteado como límite para personas con condiciones patológicas que impliquen alto riesgo como nefropatía, accidente cerebro-vascular o coronario previo (137, 138).

Uno más de los criterios son los valores de la **Glicemia**; la presencia de DM1 ó DM2 aumenta significativamente el riesgo de la ECV ampliamente (139). También existe evidencia que relaciona la intolerancia a los carbohidratos (IC) y la alteración de la glucosa en ayunas (AGA) con un aumento en el riesgo cardiovascular; aunque el último en menor proporción (140). En 2003 la American Diabetes Association disminuyó el valor normal de glucosa a 100 mg/dL, y los criterios de SM posteriores adoptaron esta cifra (127). La glicemia basal es la variable con el mayor valor predictivo positivo, y su valor entre 110 y 126 mg/dL es altamente predictivo para resistencia a la insulina/hiperinsulinemia. Pero este indicador no es tan sensible, por lo que la mayoría de personas con resistencia a la insulina/hiperinsulinemia tendrán una glicemia basal <110 mg/dL (141).

#### **4.2.2.1. Criterios diagnósticos relacionados con el síndrome metabólico**

##### **4.2.2.1.1. Trombogénesis**

El SM se asocia con un estado protrombótico, aumento del fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) (142). El PAI-1 es un marcador de fibrinólisis alterada y aterotrombosis. El aumento del PAI-1 se ha demostrado en pacientes con enfermedad coronaria y accidentes cerebro-vasculares (143).

##### **4.2.2.1.2. Inflamación**

Se sabe que el SM es un factor de riesgo para ECV, y por tanto para aterosclerosis. La aterosclerosis es un proceso inflamatorio, y se asocia con marcadores de inflamación (144). Existe evidencia importante de una relación entre el SM y la inflamación. Varios estudios demuestran una asociación entre el SM y/o la resistencia a la insulina y el aumento de la PCR, un conocido marcador de inflamación (PCR de alta sensibilidad). Otros marcadores de inflamación que se han estudiado, y han tenido asociación con riesgo cardiovascular son nivel de leucocitos en el hemograma, velocidad de eritrosedimentación, citocinas, TNF -  $\alpha$ , moléculas de adhesión, pero su utilidad clínica todavía es discutible (145, 146).

##### **4.2.2.1.3. Alteración sobre el ácido úrico**

La insulina disminuye la producción de ácido úrico y aumenta su depuración renal. Dentro del estudio ARIC, se estudiaron factores que predisponían a hiperinsulinemia, y se halló que la hiperuricemia (>6.4 mg/dL) se asociaba positivamente con hiperinsulinemia y SM (147).

#### **4.2.2.1.4. Estrés**

El conocimiento popular asocia el estrés con el riesgo cardiovascular, pero comparado con otros factores de riesgo, es difícil de medir objetivamente. Además el estrés es un conjunto de elementos complejos. En un estudio prospectivo de cohortes con más de 10.000 personas, se encontró relación entre el nivel de estrés laboral y la presencia del SM, independiente de otros factores de riesgo (148).

Un metaanálisis de estudios de cohorte sostiene la asociación entre factores psicosociales como personalidad tipo A, depresión, ansiedad, pobre apoyo social y los accidentes cardiovasculares. Con la evidencia existente se puede considerar al estrés como un factor de riesgo cardiovascular y asociado con el SM, pero es un criterio difícil de medir, con elementos complejos, y por tanto difícil de incluir como criterio del SM (149).

#### **4.2.2.1.5. Cigarrillo**

También en el estudio ARIC, donde se analizaron factores que predisponían a hiperinsulinemia, se encontró que el tabaquismo se asociaba positivamente con hiperinsulinemia y SM futuro (147).

#### **4.2.2.1.6. Sedentarismo**

Hay pruebas de que el acondicionamiento cardiopulmonar tiene una asociación inversa con la incidencia de SM. No existe evidencia suficiente que respalde al sedentarismo como factor de riesgo independiente, pero es esencial interrogar

sobre el nivel de actividad física, pues el sedentarismo favorece la aparición de otros factores de riesgo claros para el SM como la obesidad (150).

#### **4.2.2.1.7. Síndrome de ovario poliquístico**

Se asocia con RI y riesgo cardiovascular y metabólico, y tiene características similares al SM (151).

#### **4.2.2.1.8. Edad**

Es claro que la incidencia de SM aumenta con la edad, al igual que el riesgo cardiovascular. Este hecho se puede deber a un efecto acumulativo de los factores etiológicos, o un proceso propio del envejecimiento. Pero es importante destacar la presencia creciente de SM en adolescentes y adultos jóvenes (152, 153).

#### **4.2.2.1.9. Microalbuminuria**

La microalbuminuria es un factor de riesgo cardiovascular independiente y se incluye en los criterios del ATP III (126).

#### **4.2.2.1.10. Otras condiciones**

Algunas entidades asociadas con SM son acantosis nigricans, hipotiroidismo primario, uso de inhibidores de proteasa para pacientes con VIH, exceso endógeno o exógeno de glucocorticoides (128).

#### **4.2.2.1.11. Origen étnico**

El SM es más común entre hispanos y mujeres afro-descendientes. La susceptibilidad a factores de riesgo específicos del SM varía: dislipidemia en blancos caucásicos de origen europeo, HTA en negros y asiáticos, diabetes en hispanos, nativos de las islas del Pacífico y nativos americanos (153).

#### **4.2.3. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)**

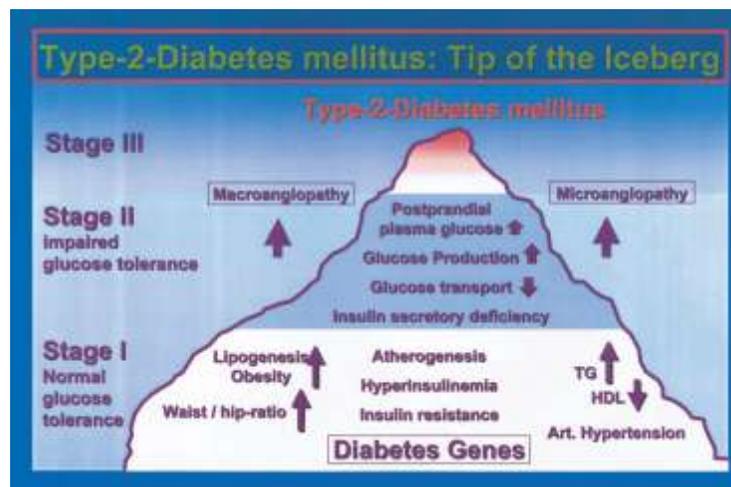
La DM2 es una enfermedad crónica caracterizada por resistencia a la insulina, secreción alterada de insulina e hiperglicemia y afecta al menos 171 millones de personas en el mundo. Los pacientes con esta entidad sufren de numerosas complicaciones micro y macrovasculares que causan una alta morbi-mortalidad. Las complicaciones microvasculares incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética que llevan a una morbilidad significativa en formas prevenibles de ceguera, enfermedad renal terminal y amputaciones de miembros. Además los pacientes diabéticos sufren de complicaciones macrovasculares en la forma de aterosclerosis acelerada y enfermedad cardiovascular prematura (154).

La característica fisiopatológica de la DM2 es la resistencia a la insulina, que tiene tanto componentes genéticos como adquiridos (155). La intolerancia a la glucosa e hiperglicemia sobreviene solo cuando las células pancreáticas  $\beta$  son incapaces de mantener una hiperinsulinemia compensatoria que supere la resistencia de los tejidos a la acción de la insulina (156). Además de esto, casi el 80% de los diabéticos son obesos y tienen una serie de anormalidades metabólicas, incluyendo dislipidemia (lipoproteínas de baja densidad (LDL) aumentadas, lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuidas, triglicéridos elevados), hipertensión y anormalidades de coagulación y del sistema fibrinolítico (154).

Así la DM2 representa la fase final de un síndrome crónico y progresivo que comprende resistencia a la insulina y función celular  $\beta$  disminuida; ambas alteraciones causadas por anomalías genéticas y/o adquiridas (113, 157 – 161). Esta patología se diagnostica, cuando se encuentra una glucosa plasmática por encima de 126 mg/dL (7 mmol/L) en ayunas y por encima de 200 mg/dL (11.1 mmol/L) a los 120 min posteriores a 75 g de carga de glucosa (162). Así la DM2 representa solamente la punta del iceberg (**Fig. 3**) de disturbios metabólicos de larga existencia con efectos perjudiciales sobre el sistema vascular, tejidos y órganos (163).

Las modalidades de tratamiento no-farmacológicas, como ingesta calórica reducida e incremento de la actividad física representan la base del tratamiento de la resistencia a la insulina y su eficacia ha sido demostrada en numerosos estudios y resumida en revisiones recientes (164, 165).

**Figura 3.** DM2: La punta del iceberg.



**Fuente:** MATTHAEI, S., STUMVOLL, M., KELLERER, M., HÄRING, H. 2000.

La Figura 3 ilustra la evolución de la DM2. La DM2 representa la etapa final de disturbios metabólicos de larga duración causados por RI asociados con hiperinsulinemia, obesidad, dislipoproteinemia, HTA y consecuentemente

ateroesclerosis prematura. Desde que este entorno metabólico perjudicial está presente por muchos años antes de que los niveles de glucosa plasmática (como indicador diagnóstico) estén elevados, no es sorprendente que pacientes con DM2 tengan complicaciones micro y/o macrovasculares en el momento del diagnóstico inicial. Los sujetos en etapa I tienen tolerancia normal a la glucosa debido a la habilidad de sus células  $\beta$  para compensar la etapa insulino-resistente. En esta etapa los niveles elevados de triglicéridos y niveles reducidos de HDL así como un índice cintura/cadera aumentado pueden indicar resistencia a la insulina y podrían llevar a una acción terapéutica. En la etapa II, la tolerancia a la glucosa después de una carga de glucosa oral (75 g) es afectada debido al desarrollo de una deficiencia en la secreción de insulina. Para evitar la progresión clínica a DM2 (etapa III), estos sujetos con intolerancia a la glucosa deben recibir opciones de tratamiento para reducir la resistencia a la insulina, tales como asesoría dietaria y aumento de la actividad física. El modelo de etapas de la fisiopatología de la DM2 fue adaptada desde Beck-Nielsen y Groop.

### **4.3. GLOBULINA ENLAZANTE DE HORMONAS SEXUALES (SHBG)**

#### **4.3.1. Definición y aspectos moleculares**

La SHBG es una proteína, sintetizada en hígado y en menor grado en otros órganos como mama y próstata, que enlaza hormonas sexuales en el plasma humano (166). Su gen se encuentra localizado en el cromosoma 17p13.1, 13 kb cerca del gen supresor de tumor p53 y dentro de una región en la que se presentan mutaciones en una gran variedad de tumores (como los de mama y próstata) (167). Dos de los principales transcritos de SHBG proceden de promotores diferentes; el principal transcrito codifica un precursor para la forma secretada (plasma) y fue descrito originalmente en el hígado (SHBG<sub>L</sub>) (168),

mientras que el segundo codifica una proteína de función no conocida y fue originalmente descrito en los testículos (SHBG<sub>T</sub>) (166).

La SHBG<sub>L</sub> es codificada por 8 exones, con un tamaño de 90 a 208 pb con la excepción de un intrón de 733 pb separando el exón 6 y el 7 (el cual probablemente contiene elementos reguladores de splicing alternativo). Está bajo el control transcripcional de un promotor que posee múltiples sitios de unión a proteínas, incluyendo el Factor Nuclear del Hepatocito-4 y SP-1 (169, 170). El transcrito SHBG<sub>L</sub> codifica una proteína precursora con un péptido señal rico en lisina, de 29 aminoácidos (codificada dentro del exón 1 y parte del exón 2) con su terminal amino. La forma madura secretada de SHBG en el plasma humano, circula como un homodímero glicosilado de 92.5 kD (168, 171, 172).

La SHBG<sub>T</sub> es regulada por un promotor no caracterizado que se encuentra corriente arriba del promotor de la SHBG<sub>L</sub> (171). Estos 2 transcritos difieren en su secuencia terminal 5' y en la ausencia del exón 7 en la SHBG<sub>T</sub>. La secuencia terminal 5' completa de SHBG<sub>T</sub> no ha sido reportada; la secuencia incompleta contiene un marco de lectura abierto en el que el primer codón de iniciación ATG no aparece compartido en el exón 2. La SHBG<sub>T</sub> podría codificar una versión truncada del precursor SHBG secretado, con un diferente terminal carboxilo. Esta proteína probablemente es inestable. Si fuera estable podría no unir esteroides, pero si ligarse al receptor de SHBG en la membrana citoplasmática (171, 172 – 174).

#### **4.3.2. Acciones de la SHBG**

Un rol activo para SHBG en la señalización de esteroides fue sugerido inicialmente por el descubrimiento de sus sitios de unión específicos y de alta afinidad para SHBG en membranas celulares del endometrio, membranas celulares prostáticas

y placenta humana (173). Subsecuentemente, la unión de SHBG fue también demostrada en células de mama (175), hígado, epidídimo (176) y en células de cáncer de mama MCF-7 (175). Las propiedades de unión de SHBG son consistentes con la presencia de un receptor de SHBG específico en las membranas celulares, y la bioquímica de la unión SHBG–receptor de SHBG está bien caracterizada. Todos los esteroides que se unen a SHBG inhiben la unión de SHBG al receptor de SHBG; la inhibición es directamente proporcional a la constante de asociación para la interacción esteroide–SHBG (177, 178).

Aunque evidencias recientes muestran que SHBG puede participar en la transducción de señales a través de su receptor de membrana, es más conocida por su rol de proteína de unión a hormonas sexuales en el plasma humano. En mujeres y hombres normales entre el 40% y 65% de la testosterona circulante y entre el 20% y 40% del estradiol circulante están unidos a la SHBG. La unión de testosterona a SHBG disminuye la tasa de aclaramiento metabólico del esteroide y su conversión a androstenediona (179).

La fracción de hormona no unida a la SHBG se considera biológicamente activa. La testosterona y el estradiol se unen al mismo sitio de unión en la SHBG, pero la afinidad de unión para la testosterona es más alta que para el estradiol; debido a esto hay una disminución de la biodisponibilidad de testosterona comparada con el estradiol; así SHBG se considera una amplificadora de los efectos de los estrógenos (179).

#### **4.3.3. Relaciones de la SHBG con la insulina y el sobrepeso y la obesidad**

Estudios prospectivos muestran que niveles bajos de testosterona y SHBG predicen el desarrollo de DM2 en hombres adultos. Un estudio de corte transversal muestra que mujeres con DM2 presentan niveles elevados de testosterona libre y

niveles bajos de SHBG. Niveles bajos de SHBG solamente no predicen la incidencia de DM2 en hombres de mediana edad, pero si en mujeres (180).

Varios estudios han reportado una asociación de RI con bajas concentraciones séricas de testosterona en hombres. A su vez, los niveles circulantes de SHBG presentan una fuerte correlación con la RI, adiposidad central, y dislipidemia (181).

En varios estudios, la relación entre testosterona baja y medidas de RI o metabolismo de la glucosa es independiente del índice de masa corporal o relación cintura-cadera. La adiposidad visceral podría ser un paso intermedio en la asociación entre testosterona y metabolismo de glucosa alterado (182).

Varios estudios han demostrado una relación inversa entre la concentración sérica de insulina y los niveles circulantes de SHBG en mujeres. Como la concentración sérica de SHBG varía inversamente y la concentración sérica de insulina varía directamente con el grado de obesidad, se ha sugerido que la aparente relación inversa entre niveles de SHBG e insulina podría simplemente reflejar la relación de ambas variables con el grado de obesidad (183).

Debido a los estudios hechos con mujeres, se considera que la obesidad abdominal está asociada con niveles altos de andrógenos circulantes (31), basado en la observación de mujeres con síndrome de ovario poliquístico que frecuentemente presentan hiperandrogenismo concomitante con obesidad abdominal e hiperinsulinemia (184). La obesidad abdominal en mujeres con y sin exceso de andrógenos está asociada con niveles elevados de testosterona plasmática (total o libre) (32, 185, 186). Sin embargo, se han realizado pocos estudios en mujeres y los resultados no siempre están de acuerdo (33, 187). Los niveles plasmáticos de SHBG están asociados de forma más consistente con obesidad abdominal, mostrando correlaciones negativas con la relación cintura-cadera y área de grasa visceral medida por tomografía computarizada (187 – 189).

Las concentraciones plasmáticas elevadas de SHBG están asociadas con un número reducido de características del SM según el NCEP en mujeres premenopáusicas, pero no en mujeres postmenopáusicas (190). En un estudio, una asociación negativa significativa fue observada entre las concentraciones plasmáticas de SHBG y el área de grasa visceral medida por tomografía computarizada tanto en mujeres pre como postmenopáusicas (191).

#### **4.4. EJERCICIO FISICO**

##### **4.4.1. Recomendaciones generales**

El ejercicio físico requiere un mayor gasto energético e impone demandas en múltiples órganos y sistemas enzimáticos. Estas demandas llevan a respuestas agudas y a largo-plazo de los sistemas circulatorio, respiratorio, nervioso, endocrino y esquelético. Las siguientes recomendaciones responden a una revisión de la evidencia publicada desde la emisión del Centers for Disease Control/American College of Sports Medicine (CDC/ACSM) en 1995 (192):

##### **4.4.1.1. Actividad aeróbica**

Para promover y mantener la salud, todos los adultos saludables entre 18 y 65 años necesitan realizar actividad física aeróbica de intensidad moderada por un mínimo de 30 min, 5 días a la semana o actividad aeróbica de intensidad vigorosa por un mínimo de 20 min, 3 días a la semana. Del mismo modo, combinaciones de actividades de intensidad moderada y vigorosa pueden ser realizadas para lograr esta recomendación. La cantidad de actividad aeróbica se adiciona a la rutina de

las actividades de la vida diaria de intensidad leve o de menos de 10 min de duración (193).

#### **4.4.1.2. Ejercicio físico y sobrepeso**

El ejercicio físico es un componente importante cuando se combina con un control de la ingesta de alimentos en adultos con sobrepeso y obesidad, que muestra ser esencial para mejorar la pérdida de peso a corto-plazo cuando se combina con una ingesta dietaria adecuada y es uno de los mejores predictores de pérdida de peso a largo plazo (194).

El exceso de peso visceral está claramente asociado con riesgo para la salud, y como resultado, guías clínicas recientes han indicado que el riesgo de enfermedad es mejor categorizado por el IMC y la circunferencia de la cintura. La mayoría de guías están de acuerdo que, además de la dieta, la disminución del tiempo de ocio o recreación y la actividad física relacionada con el trabajo juegan un papel importante en el rápido incremento de la prevalencia de obesidad en las últimas décadas (195).

Estudios de intervenciones dirigidas a la reducción de riesgo a través del ejercicio (STRRIDE), un ensayo clínico controlado aleatorizado, fue diseñado para investigar los efectos separados y combinados de la cantidad y la intensidad del ejercicio sobre factores de riesgo cardiovascular en hombres con sobrepeso y obesidad y mujeres con dislipidemia de leve a moderada. Se reporta que en la ausencia de ingesta calórica reducida, los individuos con sobrepeso y obesidad pueden realizar actividad física suficiente para prevenir la ganancia de peso y promover la pérdida de peso por la realización de ejercicio por 30 min diarios de intensidad moderada. Más actividad física resulta en una gran pérdida de peso, pérdida de grasa y reducción en las medidas de obesidad visceral (195).

Es importante tener en cuenta la cantidad, intensidad, y tipo de ejercicio que debe recomendarse para la pérdida de peso, además de brindar el tiempo suficiente para que las personas progresivamente aumenten su nivel de ejercicio, desde las fases iniciales hasta las etapas posteriores en el proceso de un programa de ejercicio (196).

La actual recomendación de salud pública es que las personas participen en al menos 30 min de actividad física de intensidad moderada, preferiblemente todos los días de la semana (197, 198). Esta recomendación ha sido normalmente interpretada como un mínimo de 150 min de actividad física por semana (5 d, 30 min • d<sup>-1</sup>) y se basa principalmente en los efectos del ejercicio sobre las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas como la DM2. Sin embargo, según la evidencia científica mayores niveles de ejercicio que el mínimo recomendado son importantes para el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo (197).

Los resultados de un ensayo aleatorizado en mujeres con sobrepeso evidenció que un programa de pérdida de peso que incluía la modificación dietaria y un promedio >280 min de ejercicio por semana mantuvo una pérdida de peso de ≈13 kg durante un plazo de 18 meses de intervención. Esta cantidad de pérdida de peso fue significativamente mayor que 6.5 kg y 3.5 kg después de 18 meses con 150 – 200 y <150 min de ejercicio por semana, respectivamente. Por otra parte, las personas con un promedio de aproximadamente 280 min de ejercicio por semana no mostraron recuperar su peso entre los 6 a 18 meses de tratamiento, mientras que las personas que realizaron <200 min• wk<sup>-1</sup> recuperaron peso significativamente durante este período (199).

La recomendación para el progreso del ejercicio en los adultos con sobrepeso es de 200 – 300 min de ejercicio por semana o >2000 kcal•wk<sup>-1</sup> puede presentar un reto significativo para los intervencionistas y profesionales de la salud pública. Por

lo tanto, esta recomendación debe considerarse en el contexto del nivel de ejercicio que la mayoría de los individuos están dispuestos a adoptar y mantener. Además se recomienda que los individuos progresen a estos niveles más altos de ejercicio gradualmente con el tiempo y con una variedad de estrategias para favorecer la adherencia a los programas de ejercicio. En cuanto a la intensidad del ejercicio para propiciar la pérdida de peso se considera suficiente una intensidad moderada (55 – 70% del VO<sub>2</sub>máx) (198).

Sin embargo, en estudios recientes, la intensidad del ejercicio fue comparada en hombres y mujeres con IMC de alrededor de 41 Kg/m<sup>2</sup>. Aunque la pérdida de peso fue igual entre los grupos de ejercicio de baja y alta intensidad, los autores concluyeron que el programa de ejercicio de alta intensidad logró una mayor mejoría generalizada en el desempeño muscular y la condición física, así como una motivación más fuerte para la actividad física espontánea comparado con el grupo de intensidad baja (199).

#### **4.4.1.3. Ejercicio físico y RI**

El ejercicio físico regular mejora la sensibilidad reducida a la insulina en enfermedades relacionadas con el estilo de vida incluyendo DM2, SM, HTA y enfermedad coronaria y el entrenamiento físico continuo puede ser beneficioso en la prevención y el tratamiento de estas enfermedades (200).

Estudios previos no aleatorizados sugieren que la adherencia a un programa de intervención en el estilo de vida de dieta y/o ejercicio reduce la progresión de la intolerancia a la glucosa (ITG) a la DM2. El principal propósito del ejercicio físico para la prevención primaria y el tratamiento de DM2 es mejorar la RI (201).

El ejercicio intenso provoca la liberación de hormonas contrareguladoras de la insulina como el glucagón y las catecolaminas, pero la utilización de glucosa por los músculos ejercitados sube hasta  $7 \pm 20$  veces del nivel basal, dependiendo de la intensidad del trabajo desarrollado. La respuesta de la glucosa sanguínea al ejercicio en pacientes diabéticos está influenciada por múltiples factores incluyendo el estado de control metabólico. Aún, en pacientes diabéticos controlados, el ejercicio físico promueve la utilización de glucosa sanguínea. Estudios recientes indican que en pacientes obesos con DM2, 30 min de ejercicio en bicicleta de baja intensidad mejora significativamente la utilización disminuida de glucosa y es útil para el tratamiento de hiperglicemia postprandial (13).

En cuanto a la prescripción del ejercicio físico, se recomienda un incremento gradual en la cantidad de ejercicio desde caminar o trotar a ejercicio aeróbico de intensidad moderada por 60 min durante el día con un consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2max}$ ) entre el 40-60% y entre 3 a 5 veces por semana. La tasa de utilización de glucosa y ácidos grasos libres como recurso energético para los músculos es la misma durante el ejercicio de grado moderado o menor, con incrementos en la intensidad de ejercicio, la tasa de utilización de glucosa incrementa (13).

Los progresos en el metabolismo de la glucosa después de perder peso corporal y el desarrollo de ejercicio pueden en algunos casos ser atribuido a cambios en la composición corporal, incluyendo reducciones en la grasa corporal central y total. No obstante, cambios adicionales en músculo esquelético, flujo sanguíneo y otros mecanismos interactúan para modificar la RI con el desarrollo de ejercicio físico. Modificaciones en el estilo de vida incluyendo pérdida de peso corporal y actividad física proveen beneficios para la salud y ganancias funcionales, por lo cual deben promoverse estos estilos de vida para incrementar la sensibilidad a la insulina y prevenir la intolerancia a la glucosa y DM2 en adultos (202); siendo así estos

cambios en el estilo de vida el tratamiento lógico de primera línea para el síndrome metabólico o la intolerancia a la glucosa (182).

#### **4.4.2. Prescripción del ejercicio**

La prescripción del ejercicio entendida como el *diseño del ejercicio individualizado basado en una información específica de evaluación*, permite dirigir el ejercicio físico a los logros que se plantean con dicha intervención, luego de una interpretación racional de los resultados obtenidos en la evaluación. La prescripción de ejercicio tiene en cuenta ciertos elementos como son: modo, frecuencia, duración, intensidad y progresión (203).

Se discutirán cada uno de los elementos de la prescripción del ejercicio desarrollada para esta investigación; los elementos son basados en las dinámicas relacionadas con la fisiología de la glucosa, insulina y tejido adiposo; ya que la SHBG al respecto no cuenta con una evidencia científica sólida.

En cuanto al modo se recomiendan ejercicios continuos como caminata, bicicleta, y todas aquellas actividades aeróbicas (baile, circuitos de ejercicios, trote, etc.) que además respondan al gusto o los intereses de las personas vinculadas al ejercicio; cada sesión de ejercicio debe estar compuesta de un calentamiento, ejercicio de base aeróbica y fase de enfriamiento (203).

La fase de calentamiento a baja intensidad antes de la fase central o de acondicionamiento, tiene varios propósitos: a) facilitar la transición desde el reposo al ejercicio a través del incremento del flujo sanguíneo, la temperatura corporal, la disociación de oxígeno y metabolismo; b) reducir la susceptibilidad a lesión muscular, mejorar el rango de movimiento y el desempeño muscular; y c) disminuir la ocurrencia de cambios electrocardiográficos consistentes con isquemia

miocárdica, arritmias ventriculares y disfunción ventricular izquierda transitoria. Por lo tanto, el calentamiento mejora la función fisiológica, reduce los eventos adversos y mejora la seguridad global del paciente (203).

Por su parte, la fase de enfriamiento debe ser activa y reducir de forma progresiva la intensidad del ejercicio para permitir la redistribución gradual del flujo sanguíneo desde las extremidades a otros tejidos y prevenir la reducción súbita en el retorno venoso, de tal modo que disminuya la posibilidad de hipotensión postejercicio o incluso eventos sincopales (203).

De los otros elementos de la prescripción, tenemos que la frecuencia a trabajar recomendada es de 7 días por semana con una intensidad entre 50 a 80% de la FCR (equivalente a  $600 \text{ METs} \cdot \text{min} \cdot \text{semana}^{-1}$ ), centrándose principalmente en el gasto calórico y el manejo del peso corporal. Esto acompañado de una duración por sesión de 20 a 60 minutos (203).

En cuanto a la progresión, comprende de forma general 3 fases o estadíos: inicial, mejoramiento y mantenimiento. La fase inicial tiene como objetivo disponer de tiempo para empezar el proceso adaptativo; se acompaña de bajas intensidades y corta duración en cuanto a la parte central del ejercicio, se le da un énfasis mayor a la etapa de calentamiento prestando especial atención a los signos de intolerancia cardiopulmonar o músculo-esquelética (204).

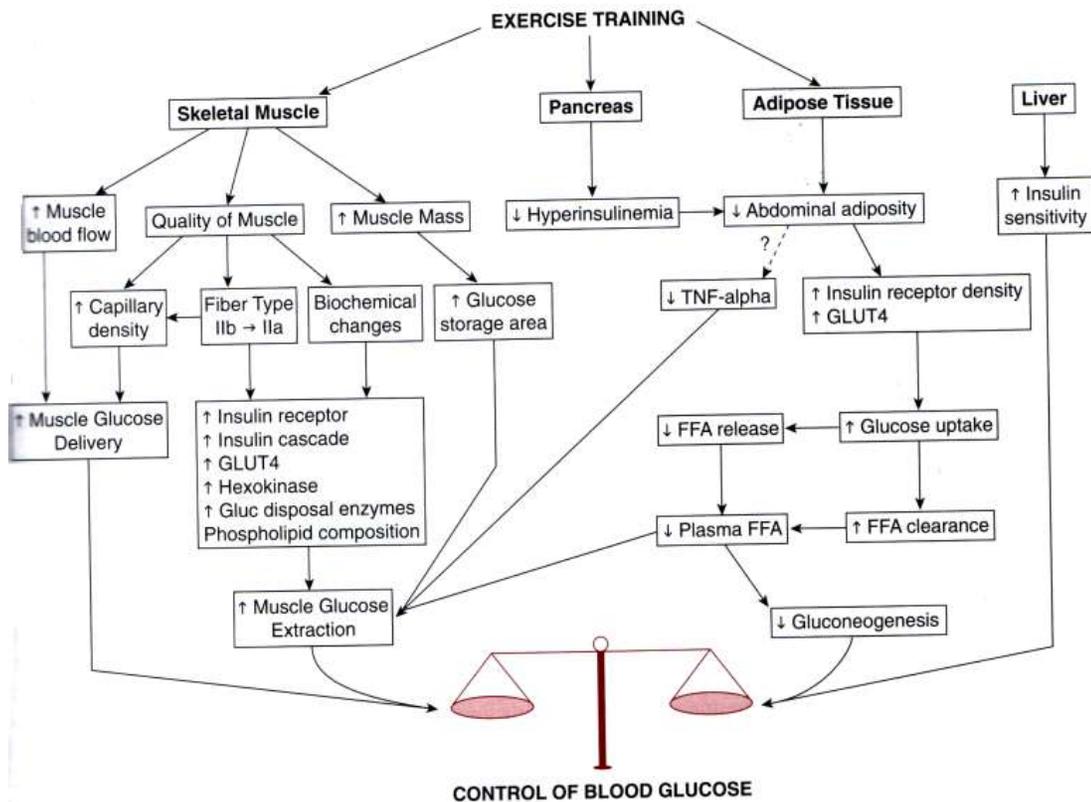
La fase de mejoramiento tiene como objetivo proveer un incremento gradual en el estímulo global del ejercicio para permitir cambios positivos en la condición física de la persona; pequeños cambios en la intensidad y duración pueden realizarse cada semana (incrementos del 10%) (205).

Por último la fase de mantenimiento tiene como fin mantener a largo plazo los logros obtenidos en la fase previa; se caracteriza por la diversificación del programa de entrenamiento para reducir la monotonía del ejercicio (205).

#### 4.4.3. Eventos fisiológicos del ejercicio físico

La práctica regular de ejercicio físico ofrece una intervención terapéutica efectiva para mejorar la acción de la insulina en el músculo esquelético y el tejido adiposo en individuos con RI. El ejercicio realizado de forma mantenida resulta en numerosas adaptaciones celulares y fisiológicas que favorecen sustancialmente la mejoría de la acción de la insulina (**Fig. 4**) (206).

**Figura 4.** Mecanismos por los cuales el entrenamiento de ejercicio mejora la acción de la insulina y el control de la glucosa sanguínea



Además durante el ejercicio prolongado con intensidades moderadas, hay un cambio gradual del metabolismo de los carbohidratos al uso de la grasa como sustrato. Las explicaciones a este cambio son las siguientes: los ácidos grasos inhiben el ciclo de Krebs, llevando a una acumulación de citrato, el cual disminuye la actividad de la fosfofructoquinasa. Esto conlleva a una reducción en la toma y oxidación de la glucosa. El metabolismo de los carbohidratos, por lo tanto, regula el metabolismo de las grasas durante el ejercicio. Por otro lado, al inicio del ejercicio de intensidad moderada se produce un alto flujo glucolítico que disminuye lentamente. El intermediario glucolítico resultante inhibe el sistema de transporte de la carnitina, advirtiendo así la entrada de los ácidos grasos de cadena larga a la mitocondria para la oxidación (207).

## 5. DISEÑO METODOLÓGICO

### 5.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio clínico, abierto, cuasiexperimental de antes y después, sobre los efectos del programa del ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada a vigorosa, realizado durante 60 minutos diarios, 5 veces a la semana por 3 meses en mujeres con sobrepeso entre los 20 y 30 años.

### 5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

*Población:* mujeres entre 20 y 30 de edad, voluntarias, que presentan sobrepeso, nivel de actividad física bajo y clasificación de riesgo A1, A2 o A3 según lo descrito en los criterios de inclusión y que a su vez no presenten los criterios de exclusión también referenciados.

*Cálculo del tamaño muestral y tipo de muestreo:* Se proponen 40 voluntarias ya que por el tipo de ensayo clínico, se toma como referencia la literatura con un muestreo no probabilístico.

*Muestra:* 9 voluntarias

### **5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES**

Se realizó la convocatoria masiva para la participación en el estudio a todas las mujeres de la Universidad Nacional Sede Bogotá, por medio de la difusión a través de un mensaje vía correo electrónico institucional y por medio de redes sociales; también se distribuyeron carteles y volantes informativos en los puntos de acceso de la universidad y las diferentes facultades donde se invitaba a participar en el estudio resaltando los beneficios que esto traería para la salud de las mujeres entre 20 y 30 años; presentación e invitación personal por parte de una de las investigadoras en cursos de la Facultad de Medicina y Química, previo permiso de acceso a estos espacios dados por las docentes y llamadas telefónicas a algunas mujeres que resultaron de una base de datos filtrada de pacientes del Laboratorio del Movimiento Corporal Humano, que presentaban la edad entre 20 y 30 años y además presentaban sobrepeso, previo consentimiento de la Coordinación de dicho laboratorio.

En general de las diferentes modalidades de convocatoria, se logró contar con una muestra de 84 mujeres potenciales para participar en el estudio, de las cuales 39 mujeres de la base de datos suministrada contaban con número telefónico errado o ya no vivían en el sitio de referencia telefónica por lo cual no se pudo establecer contacto con ellas; de las restantes: 14 cumplen con los criterios de inclusión y las otras 31 no cumplieron con los criterios de inclusión por lo cual no se vincularon del programa a pesar de haber hecho el contacto y una parte de la valoración inicial.

En total 14 mujeres que cumplieron la evaluación inicial y vinculación al programa de ejercicio físico; solamente 9 completaron satisfactoriamente todo el programa y accedieron a la valoración final para establecer los resultados finales, las otras 5 se retiraron del programa por inconvenientes con el tiempo de clase y de

asistencia a las sesiones de ejercicio principalmente, a pesar de haber dado opciones múltiples para sus horarios.

### 5.3.1. Criterios de Inclusión

- Mujeres premenopáusicas.
- Voluntarias: Se estableció este criterio gracias a la firma previa del Consentimiento informado (Anexo 1) por cada una de las mujeres, de acuerdo a las recomendaciones y aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia que se rige por la legislación vigente para tal fin.
- Edad entre 20 y 30 años.
- Índice de masa corporal de 25 a 29.99 Kg/m<sup>2</sup>, referente de sobrepeso.
- Sedentarias o inactivas que se encontraran en la primer categoría de actividad física propuesta por el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) (Anexo 2 y 3):
  - BAJA (Categoría 1): Este es el más bajo nivel de actividad física. Estos individuos no cumplen ningún criterio para las categorías 2 o 3 y se consideran inactivos.
  - MODERADA (Categoría 2): Alguno de los siguientes 3 criterios:
    - 3 o más días de actividad vigorosa por lo menos 20 minutos por día o
    - 5 o más días de actividad de intensidad moderada o caminatas de por lo menos 30 minutos por día o
    - 5 o más días de alguna combinación de caminata y actividades de intensidad moderada o vigorosa logrando un mínimo de 600 MET-min/semana.
  - ALTA (Categoría 3): Alguno de los siguientes 2 criterios.

- Actividad de intensidad vigorosa por lo menos 3 días y acumulando un mínimo de 1500 MET-min/semana o
  - 7 o más días de alguna combinación de caminatas y actividades de intensidad moderada o vigorosa logrando un mínimo de 3000 MET-min/semana.
- Clasificación de riesgo A1, A2 y A3 según el cuestionario de monitoreo pre-participación de la AHA/ACSM para instalaciones deportivas (Anexo 4). En esta clase A se incluye: “*Aparentemente sanos*”. No existe evidencia de que aumente el riesgo cardiovascular al hacer ejercicio. Esta clasificación incluye 1) personas jóvenes “*aparentemente sanas*” (Clase A-1), y 2) personas “*aparentemente sanas*” o en “*riesgo mayor*” independientemente de la edad y cuyo diagnóstico es normal en las pruebas de esfuerzo máximo (Clases A-2, A-3).

### 5.3.2. Criterios de Exclusión

- Presencia de alguna alteración al examen médico o en la respuesta al ejercicio durante la prueba de esfuerzo desarrollada en la valoración inicial.
- Antecedentes patológicos de DM2, Síndrome de ovario poliquístico conocido o cualquier patología o criterio médico que restrinja el desarrollo de ejercicio físico regular.
- Hipertensión arterial (presión arterial sistólica >140 mmHg y/o presión arterial diastólica >90 mmHg), en reposo, o inducida por el ejercicio establecida tras la comprobación de los valores de la presión arterial en dos o más medidas tomadas en cada una de dos o más ocasiones separadas varias semanas, datos según la European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee.
- Tratamiento farmacológico u hormonal desde 3 meses previos al estudio.

- Fumadoras
- Desórdenes musculoesqueléticos, neuromusculares o reumatoideos que sean exacerbados por el ejercicio.
- Dieta o restricción calórica especial, esto se controló con una ficha de seguimiento que se le entregó a cada participante donde debían registrar su ingesta de los últimos tres días (208) (Anexo 5). Luego de tener la información se les solicitó a cada mujer continuar con su régimen dietario habitual y realizar dicho registro una vez cada mes como mecanismo de control de dicho régimen.

## **5.4. VARIABLES DEL ESTUDIO**

### **5.4.1. Variables Independientes**

Programa de ejercicio físico aeróbico

### **5.4.2. Variables Dependientes**

Niveles séricos de SHBG, sensibilidad a la insulina (HOMA-IR), mediciones antropométricas (peso, IMC, circunferencia cintura, circunferencia cadera, índice cintura/cadera, circunferencia cuello, porcentaje grasa corporal, masa grasa, masa magra), consumo de oxígeno.

**Tabla 2.** Variables del estudio

<b>VARIABLES</b>	<b>UNIDAD DE MEDIDA</b>	<b>RANGO NORMAL</b>
<b>Niveles séricos SHBG</b>	nmol/L	15 – 120
<b>Sensibilidad a la insulina (índice HOMA-IR)</b>	mmol/L/ $\mu$ U/L	1.43 – 2.34
<b>Peso</b>	Kg	Acorde con la talla
<b>IMC</b>	Kg/m <sup>2</sup>	20 a 24.99
<b>Circunferencia cintura</b>	cm	Hasta 80
<b>Circunferencia cadera</b>	cm	No especificado
<b>Índice cintura/cadera</b>	No aplica	0.8
<b>Circunferencia cuello</b>	Cm	<34
<b>Porcentaje de grasa</b>	%	21 – 33%
<b>Porcentaje de masa magra</b>	%	80 del peso corporal total (209)
<b>Porcentaje de masa grasa</b>	%	20 del peso corporal total (209)

## **5.5. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

### **5.5.1. Hipótesis Nula (Ho)**

Los niveles séricos de la SHBG, la sensibilidad a la insulina y las variables antropométricas en mujeres entre 20 y 30 años con sobrepeso no se modifican por la realización de un programa de ejercicio físico aeróbico realizado durante 60 minutos diarios, 5 veces a la semana por 3 meses.

### **5.5.2. Hipótesis Alternativa**

Los niveles séricos de la SHBG, la sensibilidad a la insulina y las variables antropométricas en mujeres entre 20 y 30 años con sobrepeso se modifican por la

realización de un programa de ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada a vigorosa, realizado durante 60 minutos diarios, 5 veces a la semana por 3 meses.

## **5.6. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

### **5.6.1. Convocatoria**

De la convocatoria realizada por los diferentes medios ya referenciados anteriormente, 84 mujeres eran sujetos potenciales para participar en el desarrollo de la investigación, de las cuales se presentaron las siguientes situaciones:

- 39 mujeres, de las cuales se tenía dato telefónico de la base de datos suministrada por el Laboratorio del Movimiento Corporal Humano, este número estaba errado o ya no vivían en esta referencia telefónica; por lo cual no se pudieron contactar para el estudio.
- 31 mujeres no cumplieron satisfactoriamente los criterios de inclusión por lo cual no se pudieron vincular al estudio:
  - ✓ 7 mujeres presentaban obesidad, criterio principal por el cual fueron excluidas del estudio.
  - ✓ 10 mujeres no presentaban sobrepeso, razón por la cual fueron excluidas del estudio.
  - ✓ 1 mujeres se excluyó por estar planificando con el método de implante subdérmico (yadel).
  - ✓ 6 mujeres que se tenía el dato telefónico se contactaron pero se encontraban en el exterior la mayoría adelantando estudios de postgrado y otras laborando; por lo cual no se pudieron vincular al estudio.
  - ✓ 2 mujeres que asistieron a la valoración, interesadas por el estudio, no pudieron vincularse ya que sobrepasaban el límite de edad establecido dentro de los criterios de inclusión.

- ✓ 2 mujeres se contactaron telefónicamente y se les asignó cita para la valoración inicial en varias oportunidades, pero nunca asistieron.
- ✓ 2 mujeres se excluyeron por antecedentes farmacológicos: metformina y carbamazepina.
- ✓ 1 mujer se excluyó por antecedentes patológicos personales: síndrome de ovario poliquístico e hipotiroidismo.
- 14 mujeres se valoraron y cumplieron con los criterios de inclusión para ingresar al estudio y no presentaban ningún criterio de exclusión; de estas 5 mujeres se retiraron en el transcurso del proyecto argumentando falta de tiempo, cruce de horarios con sus estudios o asuntos personales; a pesar de haber hecho un consenso con ellas y ofrecer el horario que se ajustaba a sus necesidades particulares.

### **5.6.2. Valoración Inicial**

Las 14 voluntarias seleccionadas después del contacto telefónico o personal inicial se citaron para la valoración inicial (Anexo 6) que consistía en 2 fases: un día se les practicó el examen inicial y el segundo día se les realizó una toma de muestra sanguínea venosa para poder establecer los hallazgos y análisis bioquímicos.

#### **5.6.2.1. Examen Inicial**

El examen inicial contempló una valoración médica y una valoración de la condición física y consumo de oxígeno inicial, se les confirmó a las voluntarias la fecha y hora del examen realizado en el Laboratorio del Movimiento Corporal Humano de la Facultad de Medicina, indicando las siguientes recomendaciones:

- ✓ Asistir con ropa cómoda (pantalóneta, camiseta y tenis)
- ✓ Abstenerse de comer, fumar e ingerir bebidas alcohólicas o cafeína 2 horas antes del examen

- ✓ No realizar ejercicio o actividades físicas vigorosas o inusuales el día del examen o durante el día anterior del examen
- ✓ Dormir 6 a 8 horas la noche previa al examen
- ✓ Haber realizado vaciado vesical con un intervalo de por lo menos 30 minutos antes del examen.

El día del examen se les realizó los siguientes procedimientos:

#### **5.6.2.1.1. Valoración médica**

Esta valoración fue realizada por un médico con el objetivo de establecer un tamizaje general de las voluntarias y detectar factores asociados a la salud que pudieran derivar en riesgos por el desarrollo del programa de ejercicio físico. Dentro de ésta se incluyó (Anexo 6):

- Datos generales (identificación, fecha y lugar de nacimiento, edad, dirección de residencia y teléfono).
- Examen médico general (anamnesis, signos vitales, exploración física de cada sistema corporal, entre otros).

#### **5.6.2.1.2. Valoración de la condición física**

Esta valoración fue realizada por una fisioterapeuta con el objetivo de establecer las características antropométricas y consumo de oxígeno inicial en cada una de las voluntarias. Dentro de ésta se incluyó (Anexo 6):

- Datos de la condición física (peso, talla, IMC, bioimpedanciometría con una Tanita serie TBF 300, perímetro cintura, perímetro de cadera y perímetro de cuello), atendiendo a las recomendaciones del NHANES III para mediciones corporales (antropometría) (210).

Para la determinación del peso corporal, el IMC, el porcentaje de grasa, la masa magra y la masa grasa se utilizó la Tanita serie TBF 300, una vez se comprobó que las conexiones del equipo fueran adecuadas, se ubicó la plataforma de la báscula en el piso comprobando que el indicador de nivel estuviera centrado (burbuja de aire en el centro del círculo rojo) sino era así se nivelaba con las patas ajustables de la báscula. Se llevaron a cabo los siguientes pasos:

1. Se pulso la tecla ON/OFF para conectar la alimentación, posterior en la pantalla aparece la marca < y 0.0 al frente de Kg.
2. Se introduce el peso de la ropa (0.5 Kg)
3. Se introduce el sexo y el tipo de cuerpo, es decir *female, standard*.
4. Se introduce la edad
5. Se introduce la altura en cm
6. Se ajusta el porcentaje objetivo de grasa corporal, que para este caso y atendiendo al valor normal mínimo de la OMS, se anota 21%
7. La mujer voluntaria se subía a la báscula, en ropa interior sin medias, cuando en la pantalla aparece la palabra STEP ON
8. En este paso la tanita realiza la medición, que indicará el peso en la parte superior de la pantalla
9. Después de que el peso se estabiliza, se realiza la medida de la impedancia, esto se indica mediante 4 burbujas en la pantalla, que van desapareciendo a medida que se realiza el procedimiento; la persona permanece encima de la báscula hasta que hayan desaparecido todas las burbujas y la unidad emita un sonido
10. Finaliza la medida y se obtiene la impresión del reporte

Para la determinación de la talla, se tomo el tallímetro y se ubicó contra la pared, se le indico a cada una de las mujeres subirse a la plataforma del equipo, teniendo en cuenta:

1. Distribuir uniformemente su peso corporal en ambos pies
2. Colocar los talones de los pies juntos contra la tabla vertical del tallímetro
3. Ubicar los pies apuntando ligeramente hacia afuera en un ángulo de 60°
4. Las rodillas no pueden estar en contacto
5. Las nalgas, escápulas y la cabeza colocadas en contacto con el tablero vertical.
6. Los brazos cuelgan libremente por los lados del tronco con las palmas hacia los muslos.
7. Se le pide que inhale profundamente y que exhale de forma pasiva pero completamente erguido, sin alterar la posición de los talones
8. La cabeza se mantiene en el plano horizontal de Frankfort mientras el examinador baja la barra horizontal perfectamente a la corona de la cabeza con una presión suficiente para comprimir el cabello.
9. Cabello, adornos, moños, trenzas, etc. deben ser removidos para obtener una medición precisa.
10. La barra es cerrada y así se puede tomar el dato resultante de la medición.

Los perímetros se midieron de la siguiente forma:

1. La circunferencia abdominal con la voluntaria en posición bípeda, sin camisa y con el pantalón y la ropa interior ligeramente baja. El examinador ubicado por detrás de la persona palpa la cresta iliaca derecha y marca una línea horizontal por encima de la cresta iliaca. Luego el examinador se ubica al lado derecho del paciente y coloca la cinta métrica alrededor del tronco en un plano horizontal a este nivel asegurándose que la cinta esté

paralela al piso y bien ajustada, pero no comprimiendo la piel. La medición se hace con la mínima respiración.

2. La circunferencia de cadera se realiza con la persona erguida con los pies juntos y el peso distribuido uniformemente en ambos pies. El examinador se pone en cuclillas en el lado derecho y ubica la cinta métrica alrededor de las nalgas (solamente con ropa interior ajustada) en el punto de mayor extensión; se asegura que la cinta este en un plano horizontal, bien ajustada pero sin comprimir la piel y se toma la medida.
3. La circunferencia del cuello fue medida en la mitad del cuello, entre la columna cervical media y la mitad anterior del cuello, dentro de 1 mm; con cinta métrica; se corroboró que la cinta estuviera en un plano horizontal, paralela al piso, y bien ajustada pero no comprimiendo la piel (211).

#### **5.6.2.1.3. Valoración del Consumo de Oxígeno**

Se realizó un método indirecto por medio del protocolo de esfuerzo submáximo en cicloergómetro (Monark 894E) de Astrand-Rhyming (209, 212) que es una prueba en un solo estadio que emplea un normograma (**Fig. 5**) para estimar el  $VO_{2max}$  a partir de la respuesta de la FC durante una sesión de carga submáxima de 6 minutos, se desarrolló de la siguiente manera:

- Antes de la prueba se les solicitó a las mujeres permanecer en reposo durante 15 minutos, en supino y de esta forma se tomó la frecuencia cardíaca de reposo (FCr) a través del monitor de frecuencia cardíaca POLAR S210, además se les tomó el dato de la presión arterial.
- Por ser una prueba de esfuerzo submáxima, se calculó la FCM teórica para cada participante, y a partir de ella se estableció el 85% (carga submáxima). Cuando la voluntaria durante la prueba

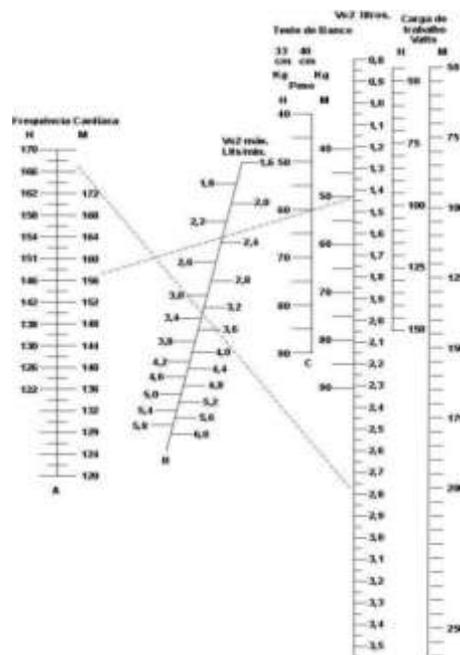
alcanzaba este valor se daba por finalizada y se daba inicio al período de recuperación.

- Se explicó a cada voluntaria la prueba, en cuanto al propósito y los aspectos técnicos de ésta: actividad a desarrollar, datos que se registran (FC, PA, Percepción del Esfuerzo a través de la Escala de Borg (Tabla 3)), duración, velocidad que deben manejar, criterios de finalización de la prueba de esfuerzo (Tabla 4), entre otros.
- Se ajustó la altura del sillín verificando que existiera una flexión de rodilla aproximada de 20° con el pedal en el punto más bajo y que los pies estuvieran bien ajustados por el calapies, apoyando el extremo distal de los metatarsianos sobre el eje del pedal.
- Se estableció una carga inicial de 450  $\text{kgm}\cdot\text{min}^{-1}$  y se ubicó la voluntaria en el cicloergómetro y se le pidió que empezará a pedalear a una velocidad de 50 rpm durante 1 minuto de calentamiento y posteriormente se dio inicio al protocolo.
- Durante cada uno de los 6 minutos se registró el dato de la FC en los últimos 10 s; además la presión arterial se tomó y registró en el minuto 1.5 y 4.5. De estos registros de FC se estableció el promedio durante el quinto y sexto minuto. Si la diferencia entre estas dos FC superaba 5 o 6 latidos por minuto, se extendió la sesión de carga por 6 minutos más o hasta que presentará algún criterio de finalización de la prueba.
- Si la FC es menor de 130 lpm al final de la sesión de ejercicio, se aumentaba la carga 300  $\text{kgm}\cdot\text{min}^{-1}$  durante otros 6 minutos o hasta que se presentará algunos de los criterios de finalización de la prueba o se alcanzara la FC al 85% de la máxima.
- Una vez finalizado el protocolo por cualquier motivo (cumplimiento de todo el protocolo, criterios de suspensión de la prueba, entre otros) se bajó la carga a 0  $\text{kgm}\cdot\text{min}^{-1}$  y se mantuvo el pedaleo a una velocidad inferior a 50 rpm durante 5 minutos, en los cuales se hizo

el registro de la FC minuto a minuto y la presión arterial al completar los 5 minutos.

- Con los datos obtenidos de la FC se calculó el VO<sub>2</sub>máx por medio del uso del normograma de Astrand-Rhyming (**Fig. 5**); se graficó con respecto a la potencia utilizada y la FC submáxima (promedio del 5to. y 6to. minuto) y se obtuvo el dato de VO<sub>2</sub>máx en litros. Este valor se multiplica por el factor de corrección con respecto a la edad, que para este caso es de 1.00.
- De ese valor de VO<sub>2</sub>máx obtenido que responde a un valor absoluto, se dividió por el peso de cada participante respectivamente obteniendo el valor de VO<sub>2</sub>máx relativo y se paso de litros a mililitros.
- Posterior a la obtención del valor se clasificó el resultado obtenido en bajo, algo bajo, promedio, alto y muy alto según Astrand, Varberg y Sweden (Tabla 5).

**Figura 5.** Normograma de Astrand-Rhyming



**Fuente:** SUCIANU, A. 1980.

**Tabla 3. Escala de Borg**

Tabla LF-117. Escala para la Percepción del Esfuerzo (RPE) o Escala de Borg para Adultos		
PERCEPCIÓN DEL ESFUERZO		FRECUENCIA CARDÍACA APROXIMADA (Latidos·Min <sup>-1</sup> )
6		60
7	MUY, MUY LIVIANO	70
8		80
9	MUY LIVIANO	90
10		100
11	BASTANTE LIVIANO	110
12		120
13	ALGO FUERTE	130
14		140
15	FUERTE	150
16		160
17	MUY FUERTE	170
18		180
19	MUY, MUY FUERTE	190
20		200

NOTA: Adaptado de: *Guidelines for Exercise Testing and Prescription*, 7ma. ed., p. 77, por American College of Sports Medicine, 2006, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Copyright 2006 por American College of Sports Medicine.

**Tabla 4. Criterios de finalización de la prueba de esfuerzo**

1. Dolor precordial agudo, sugestivo de angina de pecho.
2. Caída significativa de la presión arterial sistólica (20 mmHg) cuando comienza el ejercicio.
3. Caída de la presión arterial sistólica > 10 mmHg por debajo de los niveles de reposo a pesar del incremento de la carga.
4. Alcanzar valores excesivos de presión arterial: sistólica mayor de 250 mmHg o diastólica mayor de 115 mmHg.
5. No aumento o descenso de la frecuencia cardíaca aún con aumento de la carga.
6. Alcanzar la frecuencia cardíaca máxima (pruebas maximales) o el 85% de ésta (pruebas submaximales).
7. Disnea severa, desproporcionada al esfuerzo realizado.
8. Calambres, claudicación.
9. Signos de mala perfusión periférica: confusión, cianosis, palidez, náuseas, piel fría.
10. Síntomas del SNC: ataxia, temblores, síncope.
11. Solicitud reiterada del sujeto de terminar la prueba.
12. El sujeto no puede mantener la carga.
13. Manifestación física o verbal de fatiga severa.
14. Falla de los equipos de la prueba.
15. Dificultad técnica para tomar los signos vitales.

**Fuente:** ACSM. 2006.

**Tabla 5. Clasificación de la Aptitud Aeróbica**

Tabla LF-11:13: Clasificación de la Aptitud Aeróbica por Sexo y Edad (Valores Superiores: litros/min, Valores Inferiores: mL • kg <sup>-1</sup> • min <sup>-1</sup> ).					
EDAD	CLASIFICACIÓN				
	Bajo	Algo Bajo	Promedio	Alto	Muy Alto
<b>Mujeres</b>					
20 - 29	≤ 1.69 ≤ 28	1.70-1.99 29-34	2.00-2.49 35-43	2.50-2.79 44-48	≥ 2.80 ≥ 49
30 - 39	≤ 1.59 ≤ 27	1.60-1.89 28-33	1.90-2.39 34-41	2.40-2.69 42-47	≥ 2.70 ≥ 48
40 - 49	≤ 1.49 ≤ 25	1.50-1.79 26-31	1.80-2.29 32-40	2.30-2.59 41-45	≥ 2.60 ≥ 46
50 - 65	≤ 1.29 ≤ 21	1.30-1.59 22-28	1.60-2.09 29-36	2.10-2.39 37-41	≥ 2.40 ≥ 42

NOTA. De: *Work Tests with the Bicycle Ergometer*. (p. 29), P.-O. Åstrand, Varberg, Sweden: Monark Exercise AB. Copyright por Monark Exercise AB: según es adaptado de. Åstrand, P.-O. (1960). Aerobic work capacity in men and women with special reference to age. *Acta Physiologica Scandinava*, 49 (suppl. 169), 83.

### 5.6.2.2. Análisis Bioquímico

Posterior al desarrollo del examen inicial y acorde con la fecha del último período menstrual de cada una de las participantes, se les asignó una cita para realizar una extracción de sangre venosa para realizar las diferentes determinaciones en suero. El análisis bioquímico se desarrolló para la glucosa, insulina y la SHBG, atendiendo a las normas de bioseguridad para tal fin (Anexo 7)

A cada una de las mujeres del estudio se le extrajeron en tubo seco, 10 ml de sangre venosa antecubital después de 12 horas de ayuno, las muestras fueron centrifugadas en la primera hora después de su obtención, a 2000 g durante 10 minutos y los sueros almacenados a -80°C, hasta el momento de su análisis

bioquímico. Esta extracción de sangre se realizó entre el 4to y 8vo día del ciclo menstrual de cada una de las voluntarias, ya que en los estudios reportan que en la fase folicular la SHBG permanece estable (213).

Las concentraciones séricas de glucosa se determinaron por una prueba enzimática colorimétrica Glucosa Oxidasa/Peroxidasa, (GOD-PAP método con desproteínización - Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH), utilizando espectrofotometría a una longitud de 500 nm (Anexo 8).

Los niveles séricos de insulina se midieron mediante análisis inmunoenzimático (kit *insulin accubind elisa microwells* de la casa comercial Monobind Inc.) utilizando el lector de microelisa Stat Fax 303+ de Annar Diagnóstica Import S.A. (Anexo 9).

Las concentraciones séricas de SHBG se midieron a través de método Elisa (Annar diagnóstica Import S.A., con el kit KAPD2996 de DIAsource InmmunoAssays S.A.) con el lector de microelisa Stat Fax 303+ (Anexo 10).

*Se aclara que todos los procedimientos mencionados dentro de la valoración inicial fueron desarrollados tanto al inicio del estudio, es decir, antes de empezar el programa de ejercicio físico aeróbico, como al final de las 12 semanas de duración del estudio; todo para poder establecer las comparaciones y por ende los resultados de la investigación.*

### **5.6.2.3. Índice HOMA-IR**

*El índice HOMA-IR (Modelo de la determinación de homeóstasis) =  $(GbxIb)/k$ .*

En esta relación: Gb es la concentración basal de glucosa e Ib es la de la insulina y k es una constante: Cuando la glucosa se expresa en mmol/L y la insulina en  $\mu\text{mL}$ , el valor de k es 22.5.

### 5.6.3. Programa de ejercicio físico aeróbico

Con todos los parámetros completos de la valoración realizada se inició el programa de ejercicio físico aeróbico, constatando que ninguna de las participantes a este momento presentaba condiciones que restringieran su participación. El programa de ejercicio físico aeróbico, en forma general se planteó de la siguiente manera, como se muestra en la Tabla 6:

**Tabla 6.** Protocolo del programa de ejercicio físico aeróbico para mujeres jóvenes entre 20 y 30 años sedentarias y con sobrepeso

FASES Total: 12 semanas		DURACIÓN (minutos)				INTENSIDAD (%)	
Fase	Semana	Calentamiento	Central	Recuperación	Total sesión	FCR	VO <sub>2</sub> max.
<b>FASE I</b> Inicial (3 semanas)	0 – 3	20	25	15	60	40 – 59	54 – 71
<b>FASE II</b> Central (7 semanas)	4 – 10	15	35	10	60	60 – 72	72 – 80
<b>FASE III</b> Final (2 semanas)	11 – 12	10	40	10	60	72 – 84	80 – 87
<b>FRECUENCIA DE LAS SESIONES</b>	0 – 12	5 veces a la semana					
<b>MATERIALES</b>	Elípticas, colchonetas, grabadora, música, bolos, aros, balones terapéuticos, balones de baloncesto, cronometro, hojas de registro, polar, canchas de baloncesto, entre otros.						

### 5.6.3.1. Prescripción de la intensidad del ejercicio físico aeróbico

En este programa de ejercicio físico aeróbico para establecer la frecuencia cardíaca de entrenamiento (FCE), se utilizó el método de la Frecuencia Cardíaca de Reserva (FCR) o Karnoven, según la clasificación de la intensidad de la actividad física del ACSM (2002):

**Tabla 7.** Clasificación de la intensidad de la actividad física

<b>INTENSIDAD</b>	<b>FCR (%)</b>	<b>FCM (%)</b>	<b>VO<sub>2</sub>MAX (%)</b>
<b>Muy liviano</b>	<20	<50	<43
<b>Liviano</b>	20 – 39	50 – 63	43 – 53
<b>Moderado</b>	40 – 59	64 – 76	54 – 71
<b>Vigorous (duro)</b>	60 – 84	77 – 93	72 – 87
<b>Muy duro</b>	≥ 85	≥ 94	≥ 88
<b>Máximo</b>	100	100	100

En este método la frecuencia cardíaca de reposo (FCr) se sustrae de la frecuencia cardíaca máxima (FCM) para obtener la FCR. Luego la FCR se multiplica por la intensidad del ejercicio que se va a prescribir y finalmente se le suma el valor de la FCr para obtener la FCE y así tener los intervalos en los cuales cada participante permanece durante cada una de las sesiones y fases del protocolo del programa de ejercicio.

Cada una de las participantes tuvo estos cálculos que fueron registrados en el formato de valoración inicial (Anexo 6) y además informados a las voluntarias para que mantuvieran su FC dentro de esos valores según la sesión desarrollada, que a su vez fue controlada por medio del monitor cardíaco Polar S210 y registrado en el formato de evolución diaria (Anexo 11) donde también registraban el esfuerzo según escala de Borg (Tabla 3) y una casilla de observaciones donde se

registraron asuntos relacionados con la evolución del desempeño cualitativo y cuantitativo de cada una de las sesiones desarrolladas:

$$\text{FCM} = 210 - \text{Edad}$$

$$\text{FCR} = \text{FCM} - \text{FCr}$$

$$\text{FCE} = (\text{FCR} \times \% \text{de la intensidad del ejercicio}) + \text{FCr}$$

### **5.6.3.2. Características del programa de ejercicio físico aeróbico**

El programa de ejercicio físico aeróbico tuvo una duración de 12 semanas (3 meses) dividido en tres fases: inicial, central o de progresión y final o de mantenimiento, que permitieron generar efectos benéficos derivados del ejercicio tanto a nivel de la composición corporal como cambios bioquímicos y metabólicos en pro de una mejor condición física global de las participantes.

#### **5.6.3.2.1. Fase I. Inicial**

Esta fase inicial tuvo una duración de 3 semanas con una frecuencia de 5 veces por semana y una intensidad calculada para cada voluntaria que respondía a un trabajo aeróbico moderado, entre el 40 – 59% de la FCR, equivalente al 54 – 71% del VO<sub>2</sub>máx y del 64 – 76% de la FCM. Cada una de las sesiones de esta fase se dividieron en etapa de calentamiento con una duración de 20 minutos, etapa central de 25 minutos y etapa de recuperación con una duración de 15 minutos para cada una de las sesiones.

El objetivo general de esta fase del programa fue favorecer la vinculación de las participantes al programa buscando cambios adaptativos por el desarrollo del ejercicio inicial enfocados en aumentar el consumo máximo de oxígeno gracias a

la mejora en la aportación energética, con reportes en la literatura de mejoría en un 10% del VO<sub>2</sub>máx (214).

#### **5.6.3.2.2. Fase II. Central**

La fase central o de progresión tuvo una duración de 7 semanas con una frecuencia de 5 veces por semana y una intensidad calculada para cada voluntaria que respondía a un trabajo aeróbico vigoroso, entre el 60 – 72% de la FCR, equivalente al 72 – 80% del VO<sub>2</sub>máx y del 77 – 85% de la FCM. Cada una de las sesiones de esta fase se dividieron en etapa de calentamiento con una duración de 15 minutos, etapa central de 35 minutos y etapa de recuperación con una duración de 10 minutos para cada una de las sesiones.

El objetivo general de esta fase del programa fue aumentar el gasto energético de las participantes para lograr un cambio en la composición corporal gracias a la mayor utilización de sustratos energéticos que generan un balance positivo en quemar las grasas que consumo.

#### **5.6.3.2.3. Fase III. Final**

La fase final o de mantenimiento tuvo una duración de 2 semanas con una frecuencia de 5 veces por semana y una intensidad calculada para cada voluntaria que respondía a un trabajo aeróbico vigoroso, entre el 72 – 84% de la FCR, equivalente al 80 – 87% del VO<sub>2</sub>máx y del 85 – 93% de la FCM. Cada una de las sesiones de esta fase se dividieron en etapa de calentamiento con una duración de 10 minutos, etapa central de 40 minutos y etapa de recuperación con una duración de 10 minutos para cada una de las sesiones.

El objetivo general de esta fase del programa fue mantener los logros obtenidos y propiciar la pérdida de peso a largo plazo gracias a la autoconfianza y responsabilidad de mantener hábitos de vida saludables por lo menos, evidentes en el desarrollo regular de ejercicio físico.

### **5.6.3.3. Características de las sesiones de Ejercicio Físico**

La programación de cada una de las sesiones incluyó: Fase de Calentamiento, Fase central y Fase de recuperación. Fueron desarrolladas con diferentes actividades y metodologías para propiciar la adherencia de las mujeres al estudio y en diferentes espacios como: instalaciones del Laboratorio del Movimiento Corporal Humano, Salón de espejos del Laboratorio del Movimiento Corporal Humano, Concha Acústica, Estadio Alfonso López Pumarejo, canchas de baloncesto del campus de la Universidad Nacional de Colombia.

Estas sesiones contaron con una preparación técnica y logística previa que permitió el desarrollo adecuado y oportuno de cada una de las actividades (Anexo 12). Las sesiones fueron desarrolladas entre el 6 de septiembre al 03 de diciembre de 2010.

#### **5.6.3.3.1. Etapa de Calentamiento**

Todas las sesiones de ejercicio independientemente de la fase dentro del protocolo de programa de ejercicio físico aeróbico propuesto para la investigación, iniciaron con actividades de calistenia y estiramientos activos de baja intensidad con el objetivo de preparar las estructuras corporales para el desarrollo de los ejercicios de la fase central que implicaban mayor intensidad y esfuerzo físico, se realizaban actividades como caminata o trote muy ligero acompañado de

ejercicios de movilidad articular activos y se finalizaba con estiramientos activos de forma global en extremidades superiores e inferiores, tronco y cuello. La idea era propiciar un aumento en la temperatura corporal que permitiera el desarrollo óptimo de los ejercicios siguientes sin presencia de fatiga.

#### **5.6.3.3.2. Etapa Central**

El énfasis fue el desarrollo de ejercicio aeróbico atendiendo a las intensidades y duraciones ya comentadas anteriormente, con una amplia variedad de actividades, entre las cuales se encuentran: Caminata a diferentes velocidades; caminata con obstáculos o desarrollando por tiempos establecidos actividades como saltos, sentadillas, entre otros; circuitos de ejercicios que implicaban actividades particulares de tronco y extremidades; circuitos y actividades en máquinas como elípticas y bicicletas; rumba aeróbica; actividades lúdicas al aire libre que contenían deportes y juegos de grupo; juegos de pelota; danza típica colombiana; aeróbicos, entre otros.

#### **5.6.3.3.3. Etapa de Recuperación**

Al finalizar cada sesión se permitía una reducción progresiva de la intensidad de ejercicio desarrollado en la fase central para ir disminuyendo algunos parámetros fisiológicos como la frecuencia cardíaca, a través de ejercicios de estiramiento pasivo, autoconciencia corporal, técnicas de relajación, entre otros.

*Es importante aclarar que al finalizar cada etapa dentro de cada una de las sesiones de ejercicio, se registraba la frecuencia cardíaca en el formato de evolución que permitía hacer el control riguroso de las intensidades prescritas vs. las intensidades logradas con el ejercicio desarrollado, controlado por el Polar*

*S210 que de forma inmediata permitía ir haciendo los ajustes necesario a la carga impuesta en pro de la intensidad esperada.*

## **5.7. EVALUACIÓN DIETARIA**

Al finalizar la prueba de esfuerzo, se les entregó el formato *registro consumo de alimentos* (Anexo 5) y se les pidió que registrarán su ingesta de los tres días de la semana, uno de los cuales debe ser domingo. Para cada día anotar los alimentos consumidos en el desayuno, almuerzo, comida y entre comidas (208) y repetir el registro una vez por mes durante los 3 meses del estudio.

Se dan instrucciones generales del registro como son:

- Se deben registrar todos los alimentos consumidos, sin olvidar los tomados entre horas: cafés, aperitivos, golosinas
- No olvide los vasos de agua o las bebidas tomadas en las comidas
- Si recuerda las marcas de los alimentos consumidos por favor regístrela
- En el ítem menú general especifique el tipo de preparación de la comida, por ejemplo: papas fritas
- En la casilla de alimentos especificar qué tipo de ingredientes tenía el menú que consumió, por ejemplo: carne de cerdo, zanahoria, etc.
- En la casilla de cantidad especifique cuantas cucharadas, platos, porciones, unidades tomo de cada ingrediente mencionado, por ejemplo: 1 cucharada sopera, 1 taza, etc.

También deben diligenciar la *frecuencia en el consumo de alimentos* indicando cuantas veces los toma por semana, en el tipo de producto especifique el alimento, por ejemplo si escogió leche diga si es semidescremada, deslactosada, si escogió queso si es doble crema, semidescremado, en verduras especifique si son crudas o cocinadas y adicionalmente si recuerda la marca, etc.

La evaluación dietaria permitió evidenciar que las participantes no se encontraban en ningún régimen dietario especial que interfiriera con la metodología del estudio.

Debido a que se registró esta misma información cada mes, sirvió como mecanismo de control para mantener las mismas condiciones de alimentación al inicio y al final de estudio.

### **5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis descriptivo exploratorio de datos dado el número de muestra con que se contó en la investigación, dicho análisis dentro de sus características contempla el uso de datos disponibles y el privilegio de la representación gráfica que permite evidenciar y analizar los cambios antes y después de la realización del programa de ejercicio físico aeróbico de las variables analizadas en el estudio; además se realizó la prueba t- de Student para cada una de las variables analizadas (variables con distribución normal) considerando un nivel de significancia estadística cuando  $p < 0.05$ . Dichos análisis se desarrollaron con el *software estadístico R*.

Por último se estableció el coeficiente de correlación entre los cambios observados en los niveles séricos de la SHBG y la sensibilidad a la insulina determinada por el método HOMA-IR antes y después del programa de ejercicio físico aeróbico durante 60 minutos, 5 veces a la semana por 3 meses.

### **5.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Debido a que la investigación involucró la participación de seres humanos, estuvo sujeta a las disposiciones de la Resolución N°. 008430 de 1993 en relación con el

objeto del estudio. Se recalca el desarrollo y firma del Consentimiento Informado (Anexo 1) por cada una de las mujeres participantes; el cual contempló la justificación y los objetivos de la investigación; explicación de los procedimientos a desarrollar, prestando especial atención a la extracción de sangre; molestias o riesgos que puede acarrear el estudio como también los beneficios de su participación; información continua y actualizada sobre el estudio; indemnización o tratamiento médico por daños causados directamente por la investigación; seguridad de la confidencialidad de la información y oportunidad de retirarse del estudio cuando lo desearan sin ningún perjuicio para su salud tal como constan en el Título II, Capítulo 1, Artículo 15 de dicha resolución. Según el Artículo 11 se desarrolla una Investigación con Riesgo Mínimo.

Además este estudio fue aprobado y avalado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

#### **5.10. PROPIEDAD INTELECTUAL**

La Universidad Nacional de Colombia es titular de los derechos de autor de esta investigación ya que se desarrolló dentro del compromiso académico de la estudiante para optar por su título de Magister y se hizo uso de recursos tanto físicos como económicos de la institución, por lo tanto el titular puede reproducir y difundir por cualquier medio conocido si lo considera útil y de importancia para el beneficio social colombiano, también puede autorizar traducciones, adaptaciones o arreglos respetando los derechos morales de los investigadores; a su vez los autores tienen el derecho que su nombre y el título de la obra se mencionen en toda utilización que se haga de la investigación y sus resultados y el derecho a modificar su obra antes o después de su publicación, o a retirarla de circulación previa indemnización de perjuicios ocasionados. Todo enmarcado en el Acuerdo 035 del 2003 del Consejo Académico.

### **5.11. VALORACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS**

Se realizó un seguimiento de los posibles efectos adversos que pueden surgir ante la práctica de ejercicio físico, durante el desarrollo del estudio; por medio del registro en el momento de la presentación (Anexo 13) donde se especifican datos como fecha, hora, nombre completo de la afectada, descripción del evento, análisis del evento, conducta a seguir.

Se aclara que durante el estudio no se presentó ningún evento adverso.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

De la convocatoria general finalmente quedaron 14 mujeres seleccionadas por cumplir los criterios de inclusión y no presentar criterios de exclusión para el estudio; de las cuales 9 mujeres cumplieron todas y cada una de las fases del estudio y pudieron ser evaluadas tanto al inicio como al final del programa; las otras 5 voluntarias se retiraron del programa por decisión personal que obedecía a falta de tiempo para asistir a las sesiones de ejercicio por asuntos académicos o laborales, esta situación fue manejada con varias opciones de horarios en el transcurso del día para realizar las sesiones pero aún así no pudieron continuar en el estudio. Los datos demográficos de la población son mostrados en la Tabla 8.

**Tabla 8.** Datos Demográficos

VARIABLE	MEDIAS $\pm$ Desviación Estándar
<b>Edad (años)</b>	24 $\pm$ 3.16
Intervalo de Confianza 95%	20.84 – 27.16
<b>Peso (Kg)</b>	66.93 $\pm$ 6.98
Intervalo de Confianza 95%	59.95 – 73.91
<b>Talla (m)</b>	1.56 $\pm$ 0.05
Intervalo de Confianza 95%	1.51 – 1.61
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.38 $\pm$ 1.46
Intervalo de Confianza 95%	25.92 – 28.84
<b>Porcentaje de Grasa Corporal (%)</b>	32.26 $\pm$ 3.70
Intervalo de Confianza 95%	28.56 – 35.96
<b>Masa Grasa (Kg)</b>	21.81 $\pm$ 4.53
Intervalo de Confianza 95%	17.28 – 26.34
<b>Masa Magra (Kg)</b>	45.12 $\pm$ 2.82
Intervalo de Confianza 95%	42.3 – 47.94
<b>Circunferencia cintura (cm)</b>	86.16 $\pm$ 8.54
Intervalo de Confianza 95%	77.62 – 94.7
<b>Circunferencia cadera (cm)</b>	97.38 $\pm$ 5.07
Intervalo de Confianza 95%	92.31 – 102.45
<b>Índice cintura/cadera</b>	0.88 $\pm$ 0.05
IC 95%	0.83 – 0.93

Los datos demográficos se expresan como medias ( $\pm$  desviación estándar). En la tabla 8, se muestran los datos que corresponden a los registros iniciales, antes de empezar el programa de ejercicio físico aeróbico. La edad promedio de las voluntarias fue de 24 ( $\pm$  3.16) años, el peso tuvo una media de 66.93 ( $\pm$  6.98) Kg, la talla fue en promedio 1.56 ( $\pm$  0.05) m, el IMC estuvo en promedio en 27.38 ( $\pm$  1.46), evidenciando el principal criterio de inclusión de las mujeres en la investigación - el *sobrepeso* según la clasificación de la OMS -. Las participantes se encuentran en *sobrepeso grado II (preobesidad)* según la clasificación de la SEEDO (215). Los datos encontrados fueron: para porcentaje de grasa corporal (PGC) 32.26 ( $\pm$  3.70) %, masa grasa 21.81 ( $\pm$  4.53) Kg y masa magra 45.12 ( $\pm$  2.82) Kg. El PGC se encuentra en el límite superior de lo normal según la OMS. Se encuentra un aumento del promedio de la masa grasa y una disminución del de la masa magra.

La circunferencia de cintura tiene una media de 86.16 ( $\pm$  8.54) cm, estando en una clasificación de *“riesgo muy incrementado”* a nivel cardiovascular, la circunferencia de cadera se observa con una media de 97.38 ( $\pm$  5.07) cm y por último el índice cintura cadera se encuentra en 0.88 ( $\pm$  0.05) lo que es elevado, indicando un aumento de grasa abdominovisceral sugestivo también de riesgo cardiovascular. Los datos anteriores están de acuerdo con lo observado en IMC, PGC y masa grasa.

Otro dato importante de mencionar es el tipo de ciclo menstrual de las participantes: el 77.7% reportó ciclos menstruales normales de 26 a 34 días, mientras que el 22.2% restante refirió en la evaluación inicial ciclos menstruales largos, es decir mayores a 35 días (216).

Dentro del procedimiento de valoración de la condición física y consumo de oxígeno inicial, se realizó la bioimpedanciometría con una Tanita serie TBF 330, gracias a lo cual se obtuvieron datos relacionados con peso ideal, masa grasa

ideal y grasa a perder. En el estudio se calcularon estos parámetros con un objetivo de un porcentaje de grasa corporal de 21% (atendiendo al límite inferior de porcentaje de grasa corporal propuesto por la OMS). Los datos de estas variables se muestran en la Tabla 9 expresados como la media ( $\pm$  desviación estándar).

**Tabla 9.** Gama ideal por porcentaje de grasa al 21%

<b>VARIABLE</b>	<b>MEDIAS <math>\pm</math> SD</b>
<b>Masa Grasa Ideal (Kg)</b>	12.02 $\pm$ 0.7
IC 95%	11.25 – 12.79
<b>Peso Ideal (Kg)</b>	57.15 $\pm$ 3.54
IC 95%	53.61 – 60.69
<b>Grasa a perder (Kg)</b>	9.8 $\pm$ 4.04
IC 95%	5.76 – 13.84

Con respecto al porcentaje de grasa corporal más bajo (21%) las participantes tenían sus mayores retos en cuanto a la disminución del peso; la masa grasa ideal media fue de 12.02 ( $\pm$  0.7) Kg y en la evaluación inicial venían de una masa grasa de 21.81 ( $\pm$  4.53) Kg, el peso ideal promedio fue de 57.15 ( $\pm$  3.54) Kg y venían con un promedio de peso inicial de 66.93 ( $\pm$  6.98) Kg, por lo cual la grasa a perder tuvo una media de 9.8 ( $\pm$  4.04) Kg.

Al respecto de la prescripción del ejercicio se calcularon las frecuencias cardíacas de entrenamiento fueron para cada una de las participantes según la fase del programa de ejercicio físico aeróbico (I, II, III). En las Tabla 10 y Tabla 11 se expresan estas frecuencias como medias ( $\pm$  desviación estándar), junto con la FCr, FCR y la FCM, expresadas de la misma forma, que se utilizaron para el cálculo de las frecuencias cardíacas de entrenamiento de acuerdo a las intensidades establecidas; punto importante dentro de la prescripción del ejercicio que buscaba lograr los cambios antropométricos y bioquímicos relacionados con la practica regular del ejercicio físico aeróbico.

**Tabla 10. Frecuencias Cardíacas Iniciales**

VARIABLE	MEDIAS $\pm$ SD
<b>FCr (lpm)</b> IC 95%	67 $\pm$ 7.17 59.82 – 74.17
<b>FCM (lpm)</b> IC 95%	186 $\pm$ 3.16 182.83 – 189.16
<b>FCR (lpm)</b> IC 95%	119 $\pm$ 7.93 111.06 – 126.93

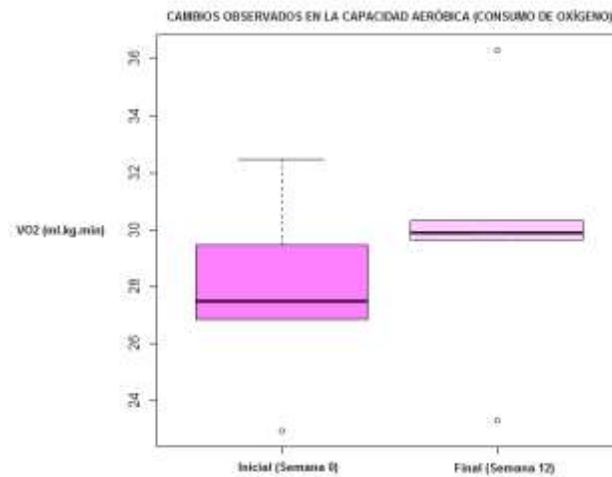
**Tabla 11. Frecuencias Cardíacas de Entrenamiento**

FASE DEL PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO	INTENSIDAD DEL EJERCICIO FÍSICO (%FCR)	FCE (lpm) (Medias $\pm$ SD)
<b>FASE I. Inicial</b> (Semana 0 a Semana 3)	40 IC 95%	114.44 $\pm$ 4.47 109.96 – 118.91
	59 IC 95%	137.22 $\pm$ 3.38 133.83 – 140.60
<b>FASE II. Central</b> (Semana 3 a Semana 10)	60 IC 95%	138.44 $\pm$ 3.46 134.97 – 141.91
	72 IC 95%	152.55 $\pm$ 3.04 149.50 – 155.60
<b>FASE III. Final</b> (Semana 10 a Semana 12)	72 IC 95%	152.55 $\pm$ 3.04 149.50 – 155.60
	84 IC 95%	167 $\pm$ 2.82 164.17 – 169.82

## 6.2. CAPACIDAD AERÓBICA (CONSUMO DE OXÍGENO)

En la Gráfica 1 se observan los cambios obtenidos en el  $VO_2$  gracias al desarrollo del programa de ejercicio físico aeróbico, evidenciando un incremento de 2.1 mL.kg.min, con respecto a la media después de las 12 semanas de ejercicio físico aeróbico. Pasando de un valor de  $VO_2$  inicial de 27.78 ( $\pm$  3.14) mL.kg.min a un  $VO_2$  en la semana 12 de 29.88 ( $\pm$  4.11) mL.kg.min. Estos cambios fueron estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ).

**Gráfica 1.** Cambios observados en la Capacidad Aeróbica (Consumo de Oxígeno)



Además se observa que el  $VO_2$  al inicio del programa de ejercicio físico aeróbico tenía una distribución más dispersa y asimétrica, en comparación con lo observado en el  $VO_2$  final. Se muestra que las participantes además de aumentar su  $VO_2$ , mostraron una distribución más homogénea y simétrica lo que se podría asociar al estímulo de ejercicio que todas recibieron durante las 12 semanas. En cuanto a los valores reportados en la semana 0 se puede decir que las mujeres estaban dentro de una clasificación de “Bajo” en cuanto a su aptitud aeróbica, mientras que en la semana 12 su clasificación pasó a “Algo Bajo”, subiendo un nivel en la mejoría de esta cualidad física.

### 6.3. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

#### 6.3.1. Peso Corporal (PC)

Los cambios a nivel del PC desde la semana 0 a la semana 12 se evidenciaron por una disminución del peso corporal (0.26 Kg) con respecto a la media, la cual no fue estadísticamente significativa ( $p=0.25$ ). Se reportaron datos iniciales de  $66.93 (\pm 6.98)$  Kg y datos finales de  $66.67 (\pm 7.43)$  Kg.

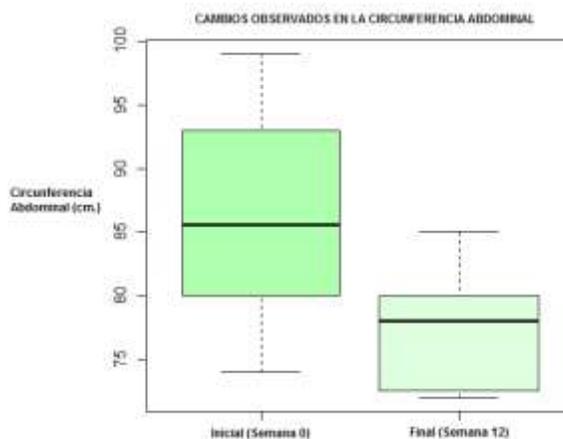
### 6.3.2. Índice de Masa Corporal (IMC)

El IMC mostró un comportamiento similar al peso debido a que para su determinación, está implicada dicha variable. Se tuvo como dato en la semana 0  $27.38 (\pm 1.46)$  kg/m<sup>2</sup> y en la semana 12 un valor de  $27.23 (\pm 1.73)$  kg/m<sup>2</sup>, se logró una disminución de  $0.15$  kg/m<sup>2</sup> al final del programa de ejercicio físico aeróbico con respecto a la semana 0, pero este resultado no fue estadísticamente significativo ( $p=0.25$ ).

### 6.3.3. Circunferencia Abdominal

Como se observa en la Gráfica 2 la circunferencia abdominal presentó cambios de la semana 0 a la semana 12, mostrando una disminución de  $8.9$  cm con respecto a la media; en el análisis estadístico se encontró que este cambio fue significativo ( $p<0.05$ ). Los datos expresados como media ( $\pm$  desviación estándar) son circunferencia abdominal en la semana 0:  $86.16 (\pm 8.54)$  cm y en la semana 12:  $77.27 (\pm 4.61)$  cm.

**Gráfica 2.** Cambios observados en la circunferencia abdominal

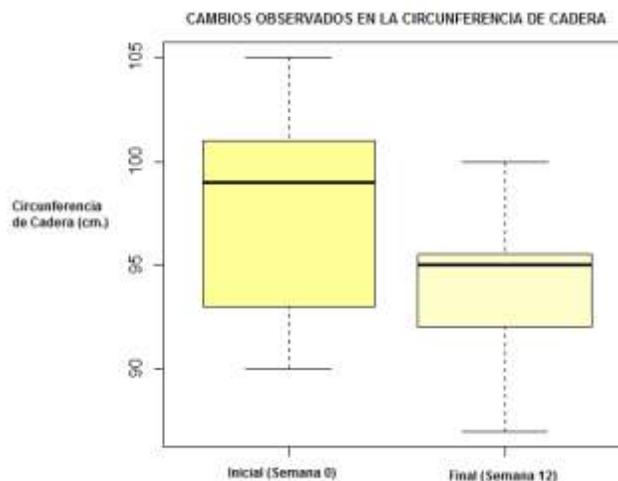


En la gráfica se observa que aunque la simetría es mayor en la semana 0, en la semana 12 es menos dispersa la distribución, ya que las mujeres empezaron a presentar rangos más homogéneos, y de los resultados obtenidos como media en la semana 0 las mujeres estaban dentro de una clasificación de “*Riesgo muy incrementado a nivel cardiovascular*” y en la semana 12 pasaron a un nivel de “*no riesgo*”, ya que el dato se encuentra por debajo del límite establecido para el riesgo cardiovascular (80 cm.).

#### 6.3.4. Circunferencia de Cadera

La circunferencia de cadera al inicio del programa de ejercicio físico aeróbico era de 97.38 ( $\pm 5.07$ ) cm y al final de las 12 semanas de ejercicio 93.77 ( $\pm 3.72$ ) cm, mostrando una disminución de 3.61 cm con respecto a la media, entre la semana 0 y la semana 12 (**Gráfica 3**), siendo un dato estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ); además se observa el cambio en la tendencia central con una menor dispersión de los datos, una asimetría positiva y una distribución muy homogénea de los datos.

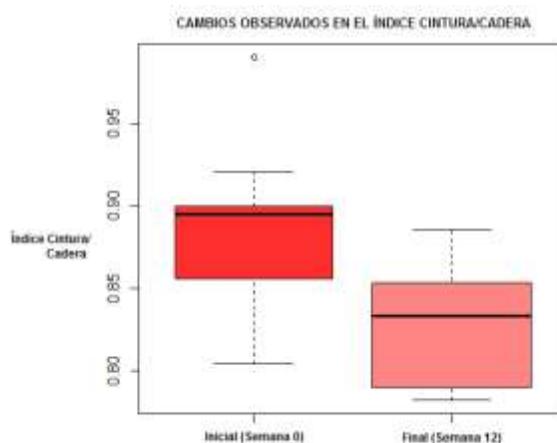
**Gráfica 3.** Cambios observados en la circunferencia de cadera



### 6.3.5. Índice Cintura/Cadera

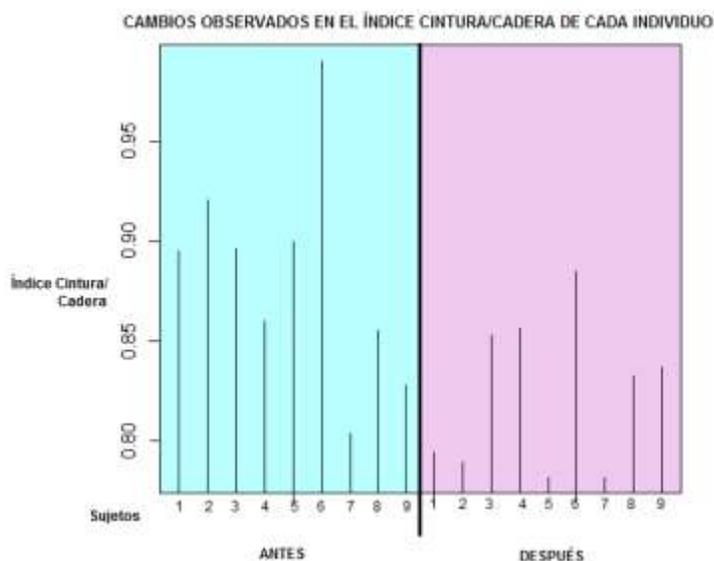
La Gráfica 4 muestra los cambios observados en el índice cintura/cadera posterior a las 12 semanas del programa de ejercicio físico aeróbico, logrando una disminución (0.05 cm) que fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Se evidencia que aunque la dispersión en la semana 12 es mayor los datos se encuentran en un valor menor lo que nos indica un menor riesgo cardiovascular.

**Gráfica 4.** Cambios observados en el índice cintura/cadera



Los datos de la media del índice cintura/cadera pasaron de la semana 0 de 0.88 ( $\pm 0.05$ ) a 0.82 ( $\pm 0.03$ ) en la semana 12, que nos muestra que si bien persiste el riesgo cardiovascular ya se tiene un mayor acercamiento al valor establecido como normal para esta variable de la composición corporal en el grupo de mujeres de la investigación. A continuación se presenta la gráfica 5 donde se puede evidenciar de una forma más clara el comportamiento de cada uno de los individuos antes y después del programa de ejercicio físico aeróbico.

**Gráfica 5.** Cambios observados en el índice cintura/cadera de cada individuo



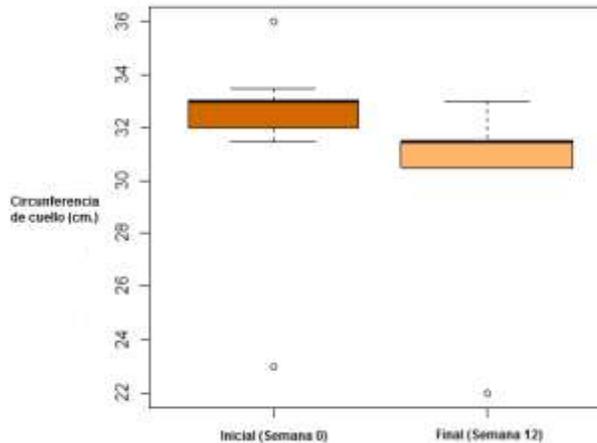
Se observa que los sujetos 1, 2, 5 y 7 disminuyeron su índice logrando incluso llegar a un valor por debajo de lo normal ( $<0.8$ ) iniciando 3 de ellas con valores de  $\geq 0.9$  en la semana 0; el sujeto 6 luego de las 12 semanas de ejercicio presenta un valor alto (0.89), destacándose que su índice inicial era de 0.99. Los sujetos 3 y 8 mostraron cambios no tan marcados con respecto al grupo continuando por encima del valor de referencia. El índice del individuo 9 disminuyó tan sólo 0.2 y el del 4 no reportó ningún cambio.

### 6.3.6. Circunferencia de cuello

A continuación en la gráfica 6 se muestran los cambios observados en la circunferencia de cuello posterior a las 12 semanas del programa de ejercicio físico aeróbico, logrando una disminución de 1.5 cm, con respecto a la media, con significancia estadística ( $p < 0.05$ ). La figura de la semana 12 muestra una distribución homogénea y un valor menor con respecto a la semana 0, con algunos datos atípicos. Los datos expresados como la media ( $\pm$  desviación

estándar) en la semana 0: 31.94 ( $\pm$  3.58) cm y en la semana 12: 30.44 ( $\pm$  3.27) cm.

**Gráfica 6.** Cambios observados en la circunferencia del cuello



### 6.3.7. Porcentaje de grasa corporal (PGC)

El PGC mostró una disminución al final del programa de ejercicio físico aeróbico, sin embargo estadísticamente el cambio encontrado (disminución de 0.64%) no fue significativo ( $p=0.05$ ). Se obtuvieron datos iniciales de 32.26 ( $\pm$  3.70) % y PGC en la semana 12 con una media de 31.62 ( $\pm$  3.99) %.

### 6.3.8. Masa grasa

La masa grasa mostró una disminución de 0.51 Kg al final del ejercicio físico sin significancia estadística ( $p=0.09$ ). En la semana 0 se tuvo una media de 21.81 ( $\pm$  4.53) kg y en la semana 12 se tuvo una media de 21.3 ( $\pm$  4.97) Kg.

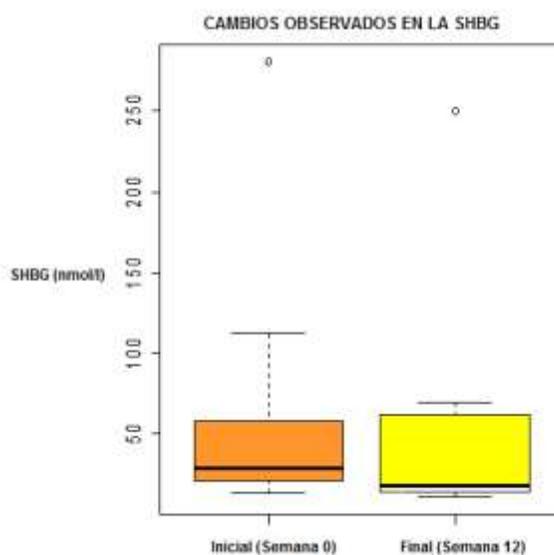
### 6.3.9. Masa magra

La masa magra presentó un aumento de 0.25 Kg sin significancia estadística ( $p=0.08$ ). La media de la semana 0 fue de 45.12 ( $\pm 2.82$ ) Kg y al finalizar las 12 semanas de ejercicio físico aeróbico fue de 45.37 ( $\pm 2.74$ ) Kg.

### 6.4. SHBG

Las concentraciones séricas de SHBG de las mujeres participantes aumentaron de un nivel basal de 55.3 ( $\pm 76.18$ ) nmol/L a 69.67 ( $\pm 85.91$ ) nmol/L. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p<0.05$ ). Además se evidencia en la figura de la semana 12 una mayor distribución de los datos de la semana 12 con tendencia al aumento con respecto a la semana 0.

**Gráfica 7.** Cambios observados en la SHBG



Se encontró un dato atípico tanto al inicio como al final del estudio que corresponde a la misma paciente.

A continuación se presenta el comportamiento de la SHBG en cada una de las mujeres en la semana inicial y la semana final, donde se observa el aumento en cada una de ellas. La paciente número 6 presentó niveles por encima de los 120 nmol/L normales, tanto al inicio como al final del estudio. En la semana 0, las mujeres 1, 2, 3 y 9 presentaban un valor por debajo de lo normal reportado en la literatura y posterior al desarrollo del ejercicio aumentaron hasta niveles por encima de 15 nmol/L, a excepción de la mujer 2 que aunque aumento con respecto al inicial, continuó con un valor inferior a 15 nmol/L (13.2 nmol/L). Es de anotar que los valores de normalidad reportados en la literatura para fase folicular son de 15 – 120 nmol/L.

**Gráfica 8.** Cambios observados en la SHBG en cada individuo

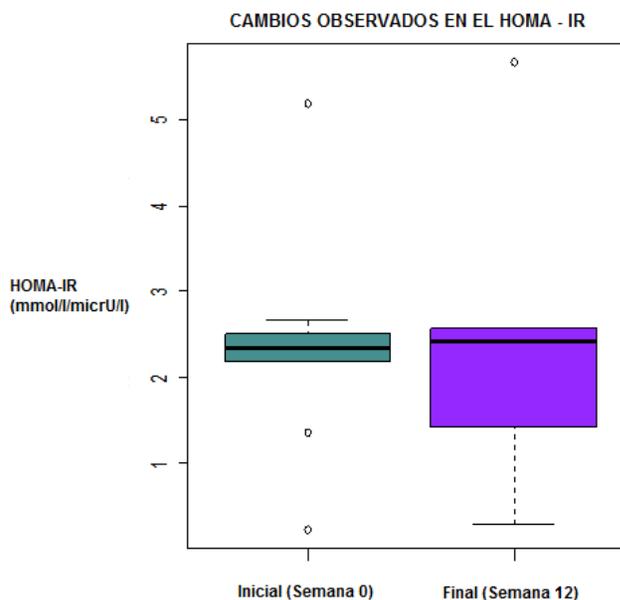


### 6.5. HOMA – IR

El índice HOMA – IR de las mujeres participantes disminuyó de 3.02 ( $\pm$  1.40) mmol/L/micrU/L a 1.56 ( $\pm$  0.88) mmol/L/micrU/L al final de la semana 12. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

Se evidencia en la semana 12 una mayor dispersión con una concentración de los datos hacia abajo de la mediana y solamente se observa un dato atípico.

**Gráfica 9.** Cambios observados en el HOMA – IR



En cuanto al coeficiente de correlación entre la SHBG y HOMA – IR, en la semana 0 fue -0.52 y en la semana doce -0.01; si bien las dos variables tuvieron cambios estadísticamente significativos la variación del HOMA – IR fue más marcada que la observada en la SHBG.

## 7. DISCUSIÓN

### 7.1. CAPACIDAD AERÓBICA (CONSUMO DE OXÍGENO)

El  $VO_2$  es una medida indirecta de la respiración celular y el gasto energético y, fundamentalmente, es el producto del gasto cardíaco y la toma de oxígeno a nivel celular ( $D(a-v) O_2$ ). Normalmente, se ha pensado que las personas con sobrepeso u obesidad tienen una pobre aptitud cardiorrespiratoria, evidenciada en valores bajos de su  $VO_2$ , sin embargo varios investigadores entre ellos Cooper et. al (1990) encontraron que la obesidad no es un indicador de baja aptitud y que los valores de  $VO_{2máx}$  son similares en sujetos con peso corporal normal o aumentado (217).

Los estudios han concluido que la intolerancia al ejercicio en las personas con sobrepeso es atribuida principalmente a la demanda metabólica incrementada por exceso de carga, en lugar de una disminución real en el *fitness* cardiorrespiratorio. Sin embargo, algunos estudios han reportado que los individuos con sobrepeso tienen una disminución significativa de su FCM, FCR y eficiencia de trabajo miocárdico; es posible, sin haberse elucidado totalmente, que estas diferencias con respecto a individuos con peso normal influyan sobre el rendimiento (218).

Se ha visto que a medida que se logra una reducción en el peso corporal y las medidas antropométricas, gracias al desarrollo de ejercicio físico se contribuye a incrementar la capacidad funcional medida como  $VO_2$  (219), reportando que en promedio los programas de entrenamiento típicamente producen un incremento entre el 5 y 20% (220). En este estudio la capacidad aeróbica incrementó un 8%

( $p < 0.05$ ) después de las 12 semanas de ejercicio físico aeróbico, evidenciando que el protocolo propuesto, en cuanto a intensidad, frecuencia, duración, etapas es el adecuado para inducir cambios favorables en este nivel; y que el sobrepeso no fue un factor limitante para el aumento del  $VO_2$ .

Valdría la pena comparar este mismo protocolo de ejercicio en mujeres y hombres con peso normal, sobrepeso y obesidad para dilucidar y aclarar el comportamiento de esta cualidad asociado al peso y género.

## **7.2. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS**

El aumento de peso fundamentado desde el desequilibrio entre la ingesta y el gasto de calorías se ha evidenciado en el estudio STRRIDE en el cual en ausencia de restricción calórica, los sujetos controles aumentaron de peso, mientras que los sujetos inmersos en los grupos de ejercicio bajaron de peso observándose un balance energético negativo. En el STRRIDE los individuos alcanzaron un mantenimiento de peso o pérdida de peso hasta de un 3% con respecto a su valor inicial realizando la recomendación mínima de actividad física (caminar a paso ligero durante 30 minutos/día o un ejercicio vigoroso durante 20 min/día), mayores cambios de peso fueron observados a mayor intensidad de trabajo (195). En nuestro estudio se logró una disminución de peso corporal y del IMC que no fue estadísticamente significativa. La ausencia de significancia estadística podría estar asociada al tiempo de duración total de ejercicio físico, ya que estudios como el de Jakicic, Marcus, Gallagher et. al (2003) reportan pérdida significativa de peso corporal, con programas de 12 meses de duración y el de STRRIDE se prolongó durante 6 meses; situación que no concuerda con este estudio, siendo necesario aclarar que definitivamente no hubiese sido viable prolongar el tiempo del programa dadas las condiciones de las voluntarias con las que se estableció un

acuerdo de participación durante el transcurso de un semestre académico (4 meses en total).

La obesidad de tipo abdominovisceral es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles como hipertensión arterial, DM2, obesidad, enfermedad cardiovascular, entre otras (221). El ejercicio físico resulta en una movilización preferencial de la grasa corporal superior. La pérdida de grasa visceral provoca un mejoramiento significativo de los índices metabólicos, más cuando se reconoce que la obesidad abdominal es un factor de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular y para DM2 (221). En nuestro estudio se logró una disminución significativa de la acumulación de grasa a nivel abdominal, ya que tanto en la circunferencia abdominal como en el índice cintura/cadera se observaron cambios de la semana 0 a la semana 12 estadísticamente significativos; ubicando a las mujeres en un menor riesgo de desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles.

Se considera que la intensidad vigorosa del ejercicio resulta en un mayor aumento de la masa corporal magra en comparación con una menor intensidad de ejercicio; además que la cantidad de ejercicio determina el cambio total del peso corporal y pérdida de masa grasa, mientras que la intensidad del ejercicio parece ser el principal determinante del aumento de la masa corporal magra (195). En nuestro estudio en cuanto a las variables de PGC, masa grasa y masa magra se observaron cambios esperados pero sin significancia estadística. Los resultados del PGC y masa grasa están definitivamente asociados al tiempo de duración del programa de ejercicio físico aeróbico, que en la mayoría de los estudios tiene una duración de 6 a 12 meses mientras que en la nuestra fue de tan sólo 3 meses. En cuanto a la masa magra se manejaron intensidades similares con respecto al  $VO_2$  a los estudios reportados en la literatura, pero el tipo de actividades desarrolladas no fue similar, lo que pudo haber influido en las diferencias observadas con respecto a los reportes de la literatura.

Freedman y Rimm (1998) mostraron que la circunferencia del cuello puede estar relacionada con la diabetes en las mujeres independientemente del grado de sobrepeso. La circunferencia del cuello es un índice de la distribución del tejido adiposo subcutáneo, conociéndose que la liberación de ácidos grasos libres es mayor en la parte superior del cuerpo. La circunferencia del cuello se puede utilizar para identificar a los pacientes con sobrepeso y obesidad (211). Valores  $\geq 34$  cm identifican sujetos con IMC  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup> y valores  $\geq 36.5$  cm identifican sujetos con IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>. En la presente investigación se observa una reducción estadísticamente significativa de la circunferencia del cuello. Sin embargo no se observaron valores superiores a 34 cm en las mujeres del estudio, ni siquiera en la fase inicial del programa; puesto que todas las voluntarias presentaban sobrepeso por lo menos en la fase inicial del estudio nuestros hallazgos no están de acuerdo con lo reportado en la literatura. La reproducibilidad de la medición de la circunferencia de cuello ha sido discutida (222).

### **7.3. SHBG y HOMA – IR**

Kissebah et al mostraron en mujeres premenopáusicas que la cantidad de adiposidad visceral se asocia con intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia, asimismo con incremento de los niveles circulantes de testosterona libre y disminución de las concentraciones de SHBG (31). Leenen et al (1994) mostraron incrementos en los niveles de SHBG como respuesta a la reducción del peso corporal durante el ejercicio físico. Lo anterior está de acuerdo con el presente trabajo en el cual se evidencia después de 12 semanas de ejercicio físico un aumento de los niveles circulantes de SHBG y una disminución del índice HOMA – IR, además de una reducción en la circunferencia abdominal y en el índice cintura/cadera.

En el estudio de Chernof, Toth, Poehlman (1999) se encontró una relación entre la adiposidad total o intraabdominal y los bajos niveles circulantes de SHBG y la alteración metabólica de mujeres premenopáusicas. En el presente estudio además de la variación de las medidas antropométricas (circunferencia cintura, índice cintura/cadera, porcentaje de grasa corporal, masa grasa) se logró un aumento de los niveles circulantes de SHBG y una disminución de la RI evidenciada por un menor índice HOMA – IR; en conjunto estos resultados podrían mejorar la calidad de vida de las participantes de la investigación por proteger contra el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, mejorar el perfil metabólico, además de tener efectos positivos sobre aspectos como la autoestima y sensación de bienestar integral (183).

Ivancic y colaboradores observaron en mujeres obesas premenopáusicas que la disminución del IMC y del índice cintura/cadera después de un programa de ejercicio físico, se asocia más con la respuesta de la glucosa a la insulina que con los incrementos de las concentraciones de SHBG y los niveles de hormonas sexuales (31). Lo anterior va en concordancia con nuestro estudio, realizado en mujeres con sobrepeso, en el que se encuentra un mayor cambio en el índice HOMA – IR que en las concentraciones de SHBG.

## 8. CONCLUSIONES

- El programa de ejercicio físico aeróbico planteado para mujeres jóvenes (20 – 30 años) con sobrepeso y realizado en las voluntarias del estudio, produjo cambios positivos y estadísticamente significativos en la capacidad aeróbica, las medidas antropométricas (circunferencia abdominal, circunferencia de cadera, índice cintura/cadera, circunferencia de cuello) y las variables bioquímicas (SHBG, HOMA – IR).
- El programa de ejercicio físico aeróbico planteado para mujeres jóvenes (20 – 30 años) con sobrepeso y realizado en las voluntarias del estudio, produjo cambios positivos a pesar de que estadísticamente no fueron significativos en algunas medidas antropométricas como peso corporal, IMC, porcentaje de grasa corporal, masa grasa y masa magra.
- El programa de ejercicio físico aeróbico planteado muestra que es suficiente en cuanto a las variables de prescripción como fases, intensidad, frecuencia, duración de cada una de las etapas de entrenamiento; pero si se quieren lograr mayores cambios en las medidas antropométricas, como el peso e IMC se requiere de un programa de mayor duración, probablemente entre 6 y 12 meses.
- Las mujeres del estudio en la fase previa al programa de ejercicio físico aeróbico, por el valor de la circunferencia de cintura se encontraban en una clasificación de *Riesgo muy incrementado a nivel cardiovascular*, posterior al

desarrollo del programa lograron situarse en una categoría de *no riesgo*; siendo un resultado muy importante para su calidad de vida.

- La relación entre los cambios antropométricos y bioquímicos tiene un efecto positivo multifactorial en las mujeres del estudio, ya que por un lado a nivel fisiológico establece una posible protección contra el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles y mejora el perfil metabólico. Es también probable la mejora de la autoimagen, autoestima, autoconcepto que la mujer tiene al cambiar su aspecto y por último la optimización de todas las cualidades físicas del movimiento corporal humano (resistencia, flexibilidad, fuerza, entre otras).
- El cambio del estilo de vida en mujeres jóvenes con sobrepeso es una ganancia a nivel de salud pública que debe propender por hacerse más extensivo, en este caso, a la comunidad universitaria.
- Se deben buscar otras estrategias para la vinculación de las voluntarias dado su carácter de estudiantes universitarias, que cuentan con tiempo libre limitado y múltiples actividades referentes a su estudio; sin embargo, se debe enfatizar en el desarrollo de investigación en mujeres premenopáusicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. AHIMA, RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity*. 2006; 14: 242S – 249S.
2. HAFFNER, SM., KATZ, MS., STERN, MP., DUNN, JF. The relationship of sex hormones to hyperinsulinemia and hyperglycemia. *Metabolism*. 1988; 37: 683 – 688.
3. NESTLER, JE., POWERS, LP., MATT, DW. et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72: 83 – 89.
4. FRANKS, S., KIDD, DS., HAMILTON-FAIRLEY, D. et al. The role of nutrition and insulin in the regulation of sex hormone binding globulin. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991; 39: 835 – 838.
5. PUGEAT, M., CRANE, JC., ELINIDANI, M. et al. Pathophysiology of sex hormone-binding globulin (SHBG): relation to insulin. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991; 40: 841 –849.
6. HAFFNER, SM., DINEN, JF., KATZ, MS. Relationship of sex hormone binding globulin to lipid, lipoprotein, glucose and insulin concentrations in postmenopausal women. *Metabolism*. 1992; 41: 278 – 284.
7. PREZIOSI, P., BARRET-CONNOR, E., PAPEZ, L. et al. Interrelation between plasma sex hormone binding globulin and plasma insulin in healthy adult women. The Telecom study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76: 283 – 287.

8. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO global report. 2005.
9. BOUTAYEB, A. BOUTAYEB, S. The burden of non communicable diseases in developing countries. *International Journal for Equity in Health*. 2005; 4(1):2.
10. CARDONA, JF. Boletín de Estadísticas Julio – Diciembre 2003. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá. 2003.
11. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. World Health Organization. 2004.
12. KAJAIA, N., BINDER, H., DITTRICH, R., OPPELT, P., FLOR, B., CUISTI, S., BECKMANN, M., MUELLER, A. CLINICAL STUDY. Low sex hormone-binding globulin as a predictive marker for insulin resistance in women with hyperandrogenic syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2007; 157:499 – 507.
13. SATO, Y. Diabetes and life-styles: role of physical exercise for primary prevention. *British Journal of Nutrition*. 2000; 84:S187 – S190.
14. PASQUALI, R., CASIMIRRI, F., IASIO, R., MESINI P., BOSCHI, S., CHIERICI, R. FLAMIA, R., BISCOTTI, M., VICENNATI, V. Insulin Regulates Testosterone and Sex Hormone-Binding Globulin Concentrations in Adult Normal Weight and Obese Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80:654 – 658.
15. PATTE, RR., PRATT, M., BLAIR, SN., HASKELL, WL., MACERA, CA., BOUCHARD, C. et al. A recommendation from the Centers for Disease control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995; 273(5): 402-7.
16. THOMPSON, PD., BUCHNER, D., PINA, IL., BALADY, GJ., WILLIAMS, MA., MARCUS, BH. et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment

of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003; 107(24): 3109-16.

17. EYRE, H., KAHN, R., ROBERTSON, RM., CLARK, NG., DOYLE, C., HONG, Y. et al. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Circulation*. 2004; 109(25): 3244-55.
18. KNOWLER, WC., BARRETT-CONNOR, E., FOWLER, SE., HAMMAN, RF., LACHIN, JM., WALKER, EA. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346(6): 393-403.
19. LAAKSONEN, DE., LAKKA, HM., SALONEN, JT., NISKANEN, LK., RAURAMAA, R., LAKKA, TA. Low Levels of Leisure-Time Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness Predict Development of the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, 2002; 25(9): 1612-8.
20. MOKDAD, AH., MARKS, JS., STROUP, DF., GERBERDING, JL., Actual causes of death in the United States 2000. *JAMA*. 2004; 291(10): 1238-45.
21. GOMEZ, LF., DUPERLY, J., LUCUMI, DI., GAMEZ, R., VENEGAS, AS. Physical activity levels in adults living in Bogotá (Colombia): prevalence and associated factors. *Gac Sanit*. 2005; 19(3): 206-13.
22. RIVERA, JA., BARQUERA, S., CAMPIRANO, F., CAMPOS, I., SAFDIE, M., TOVAR, V. Epidemiological and nutritional transition in Mexico: rapid increase of non-communicable chronic diseases and obesity. *Public Health Nutrition*. 2002; 5(1A): 113-22.
23. SALINAS, J., VIO, F. Promoting health and physical activity in Chile: a policy priority. *Rev Panam Salud Publica*. 2003; 14(4): 281-8.

24. BERLIN, JA., COLDITZ, GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *American Journal of Epidemiology*. 1990; 132: 612–628.
25. LAUKKANEN, JA., LAKKA, TA., RAURAMAA R., KUHANEN R., VENÄLÄINEN, JM., SALONEN, R., SALONEN, JT. Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 825–831.
26. TUOMILEHTO, J., LINDSTRÖM, J., ERIKSSON, JG., VALLE, TT., HÄMÄLÄINEN, H., ILANNE-PARIKKA, P., KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, S., LAAKSO, M., LOUHERANTA, A., RASTAS, M., SALMINEN, V., UUSITUPA, M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343–1350.
27. LIESE, AD., MAYER-DAVIS, EJ., HAFFNER, SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiologic Reviews*. 1998; 20: 157–172.
28. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Org. 2000 (Tech. Rep. Ser., no. 894).
29. LOBELO, F., PATE, R., PARRA, D., DUPERLY, J., PRATT, M. Carga de mortalidad asociada a la inactividad física en Bogotá. *Revista de Salud Pública*. 2006; 8: 28 – 41.
30. LAAKSONEN, D., NISKANEN, I., PUNNONEN, K., NYSSÖNEN, K., TUOMAINEN, T., VALKONEN, V., SALONEN, R., SALONEN, J. ORIGINAL ARTICLE. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004;27:1036 – 1041.

31. HAFFNER, SM. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. *International J Obesity*. 2000; 24: S56 – S58.
32. PEDERSEN, S.B., BORGLUM, J.D., BRIKEN, K., RICHELSEN, B. Relationship between sex hormones, body composition and metabolic risk parameters in premenopausal women. *Eur J Endocrinol*. 1995; 133(2): 200 – 206.
33. KAYE, S.A., FOLSOM, A.R., SOLER, J.T., PRINEAS, R.J., POTTER, J.D. Associations of body mass and fat distribution with sex hormone concentrations in postmenopausal women. *Int J Epidemiol*. 1991; 20(1): 151 – 156.
34. PRATT, M., JACOBY, ER., NEIMAN, A. Promoting physical activity in the Americas. *Food and Nutrition Bulletin*. 2004; 25(2):183 – 93.
35. HILL, JO., SALLIS, JF., PETERS, JC. Economic analysis of eating and physical activity: a next step for research and policy change. *American Journal of Preventive Medicine*. 2004; 27(3): 111 – 6.
36. POWELL, KE., BLAIR, SN. The public health burdens of sedentary living habits: theoretical but realistic estimates. *Med Sci Sports Exerc*. 1994; 26(7): 851 – 6.
37. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. WHO. 2003.
38. BASTARD, JP., MAACHI, M., LAGATHU, C., KIM, M., CARON, M., VIDAL, H., CAPEAU, J., FEVE, B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine New*. 2006; 17: 4 – 12.
39. FONSECA-ALANIZ, M., TAKADA, J., CARDOSO, M., BESSA, F. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr*. 2007; 83(5 Suppl): S192 – 203.
40. AHIMA, RS., FLIER, JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000; 11(8): 327 – 32.

41. PÉNICAUD, L., COUSIN, B., LELOUP, C., LORSIGNOL, A., CASTEILLA, L. The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity, and energy balance. *Nutrition*. 2000; 16: 903 – 8.
42. KREIER, F., FLIERS, E., VOSHOL, PJ., EDEN, CG., HAVEKES, LM., KALSBECK, A. et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat – functional implications. *J Clin Invest*. 2002; 110: 1243 – 50.
43. CANNON, B., NEDERGAARD, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004; 84: 277 – 359.
44. DAS, U. Is metabolic syndrome X an inflammatory condition?. *Exp Biol Med*. 2002; 227: 989 – 997.
45. DAS, U. Obesity, metabolic syndrome X, and inflammation. *Nutrition*. 2002; 18: 430 – 432.
46. HOTAMISLIGIL, GS., SHARGILL, NS., SPIEGELMAN, BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259: 87 – 91.
47. FRIED, SK., BUNKIN, DA., GREENBERG, AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 847 – 850.
48. BASTARD, JP., MAACHI, M., TRAN VAN NHIEU, J., JARDEL, C., BRUCKERT, E., GRIMALDI, A., ROBERT, JJ., CAPEAU, J., HAINQUE, B. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 2084 – 2089.

- 49.** SAMAD, F., YAMAMOTO, K., PANDEY, M., LOSKUTOFF, DJ. Elevated expression of transforming growth factor-beta in adipose tissue from obese mice. *Mol Med.* 1997; 3: 37 – 48.
- 50.** SAMAD, F., YAMAMOTO, K., PANDEY, M., LOSKUTOFF, DJ. Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue in vivo. Induction by tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide. *J Clin Invest.* 1996; 97: 37 – 46.
- 51.** SARTIPY, P., LOSKUTOFF, DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci.* 2003; 100: 7265 – 7270.
- 52.** VAN DIELEN, FM., BUURMAN, WA., HADFOUNE, M., NIJHUIS, J., GREVEN, JW. Macrophage inhibitory factor, plasminogen gen activator inhibitor-1, other acute phase proteins, and inflammatory mediators normalize as a result of weight loss in morbidly obese subjects treated with gastric restrictive surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4062 – 4068.
- 53.** COTTAM, DR., MATTAR, SG., BARINAS-MITCHELL, E., EID, G., KULLER, L., KELLEY, DE., SCHAUER, PR. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg.* 2004; 14: 589 – 600.
- 54.** ESPOSITO, K., PONTILLO, A., DI PALO, C., GIUGLIANO, G., MASELLA, M., MARFELLA, R., GIUGLIANO, D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA.* 2003; 289: 1799 – 1804.
- 55.** RYAN, AS., NICKLAS, BJ. Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1699 – 1705.

- 56.** ROSEN, BS., COOK, KS., YAGLOM, J., GROVES, DL., VOLANAKIS, JE., DAMM, D., WHITE, T., SPIEGELMAN, BM. Adipsin and complement factor D activity: an immune-related defect in obesity. *Science*. 1989; 244: 1483 – 1487.
- 57.** COUSIN, B., MUNOZ, O., ANDRE, M., FONTANILLES, AM., DANI, C., COUSIN, JL., LAHARRRAGUE, P., CASTEILLA, L., PENICAUD, L. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J*. 1999; 13: 305 – 312.
- 58.** CHARRIERE, G., COUSIN, B., ARNAUD, E., ANDRE, M., BACOU, F., PENICAUD, L., CASTEILLA, L. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem*. 2003; 278: 9850 – 9855.
- 59.** TOTONOZ, P., NAGY, L., ALVAREZ, JG., THOMAZY, VA., EVANS, RM. PPAR-gamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*. 1998; 93: 241 – 252.
- 60.** NAGY, L., TOTONOZ, P., ALVAREZ, JG., CHEN, H., EVANS, RM. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell*. 1998; 93: 229 – 240
- 61.** MAKOWSKI, L., BOORD, JB., MAEDA, K., BABAEV, VR., UYSAL, KT., MORGAN, MA., PARKER, RA., SUTTLES, J., FAZIO, HOTAMISLIGIL, GS., LINTON, MF. Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nat Med*. 2001; 7: 699 – 705.
- 62.** FORD, ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2003; 168: 351 – 358.
- 63.** ALBERT, MA., GLYNN, RJ., RIDKER, PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation*. 2003; 108: 161 – 165.

- 64.** LUC, G., BARD, JM., JUHAN-VAGUE, I., FERRIERES, J., EVANS, A., AMOUYEL, P., ARVEILER, D., FRUCHART, JC., DUCIMETIERE, P., PRIME STUDY GROUP. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1255 – 1261.
- 65.** RIDKER, PM., CUSHMAN, M., STAMPFER, MJ., TRACY, RP., HENNEKENS, CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336: 973 – 979.
- 66.** ENGSTROM, G., HEDBLAD, B., STAVENOW, L., LIND, P., JANZON, L., LINDGARDE, F. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain. *Diabetes.* 2003; 52: 2097 – 2101.
- 67.** MOSCA, L. C-reactive protein--to screen or not to screen?. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1615 – 1617.
- 68.** CASTELL, JV., GOMEZ-LECHON, MJ., DAVID, M., HIRANO, T., KISHIMOTO, T., HEINRICH, PC. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Lett.* 1988; 232: 347 – 350.
- 69.** BARZILAY, JI., ABRAHAM, L., HECKBERT, SR., CUSHMAN, M., KULLER, LH., RESNICK, HE., TRACY, RP. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes.* 2001; 50: 2384 – 2389.
- 70.** UYSAL, KT., WIESBROCK, SM., MARINO, MW., HOTAMISLIGIL, GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature.* 1997; 389: 610 – 614.
- 71.** FERNANDES, G., HANDWERGER, BS., YUNIS, EJ., BROWN, DM. Immune response in the mutant diabetic C57BL/Ks-dt+ mouse. Discrepancies between in vitro and in vivo immunological assays. *J Clin Invest.* 1978; 61: 243 – 250.

- 72.** FAROOQI, IS., MATERESE, G., LORD, GM., KEOGH, JM., LAWRENCE, E., AGWU, C., SANNA, V., JEBB, SA., PERNA, F., FONTANA, S., LECHLER, RI., DEPAOLI, AM., O'RAHILLY, SA. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* 2002; 110: 1093 – 1103.
- 73.** CHANDRA, RK. Cell-mediated immunity in genetically obese C57BL/6J ob/ob mice. *Am J Clin Nutr.* 1980; 331: 13 – 16.
- 74.** TRAYHURN, P., WOOD, IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004; 92: 347 – 355.
- 75.** ZHANG, Y., PROENCA, R., MAFFEI, M., BARONE, M., LEOPOLD, L., FRIEDMAN, JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372: 425 – 432.
- 76.** AHIMA, RS., FLIER, JS. Leptin. *Annu Rev Physiol.* 2000; 62: 413 – 437.
- 77.** LEFEBVRE, AM., LAVILLE, M., VEGA, N., RIOU, JP., VAN GAAL, L., AUWERX, J., VIDAL, H. Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diabetes* 1998; 47: 98 – 103.
- 78.** LOFFREDA, S., YANG, SQ., LIN, HZ., KARP, CL., BRENGMAN, ML., WANG, DJ., KLEIN, AS., BULKLEY, GB., BAO, C., NOBLE, PW., LANE, MD., DIEHL, AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J.* 1998; 12: 57 – 65.
- 79.** VAN DIELEN, FM., VAN'T VEER, C., SCHOLS, AM., SOETERS, PB., BUURMAN, WA., GREVE, JW. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int J Obes.* 2001; 25: 1759 – 1766.
- 80.** KADOWAKI, T., YAMAUCHI, T. Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocr Rev.* 2005; 26: 439 – 451.

- 81.** LIHN, AS., BRUUN, JM., HE, G., PEDERSEN, SB., JENSEN, PF., RICHELSEN, B.  
Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Mol Cell Endocrinol.* 2004; 219: 9 – 15.
- 82.** YAMAUCHI, T., KAMON, J., MINOKOSHI, Y., ITO, Y., WAKI, H., UCHIDA, S., YAMASHITA, S., NODA, M., KITA, S., UEKI, K., ETO, K., AKANUMA, Y., FROGUEL, P., FOUFELLE, F., FERRE, P., CARLING, D., KIMURA, S., NAGAI, R., KAHN, BB., KADOWAKI, T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002; 8: 1288 – 1295.
- 83.** OUCHI, N., KIHARA, S., ARITA, Y., MAEDA, K., KURIYAMA, H., OKAMOTO, Y., HOTTA, K., NISHIDA, M., TAKAHASHI, M., NAKAMURA, T., YAMASHITA, S., FUNAHASHI, T., MATSUZAWA, Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein Adiponectin. *Circulation.* 1999; 100: 2473 – 2476.
- 84.** OUCHI, N., KIHARA, S., ARITA, Y., NISHIDA, M., MATSUYAMA, A., OKAMOTO, Y., ISHIGAMI, M., KURIYAMA, H., KISHIDA, K., NISHIZAWA, H., HOTTA, K., MURAGUCHI, M., OHMOTO, Y., YAMASHITA, S., FUNAHASHI, T., MATSUZAWA, Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001; 103: 1057 – 1063.
- 85.** ARITA, Y., KIHARA, S., OUCHI, N., MAEDA, K., KURIYAMA, H., OKAMOTO, Y., KUMADA, M., HOTTA, K., NISHIDA, M., TAKAHASHI, M., NAKAMURA, T., SHIMOMURA, I., MURAGUCHI, M., OHMOTO, Y., FUNAHASHI, T., MATSUZAWA, Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation.* 2002; 105: 2893 – 2898.

- 86.** OUCHI, N., KIHARA, S., ARITA, Y., OKAMOTO, Y., MAEDA, K., KURIYAMA, H., HOTTA, K., NISHIDA, M., TAKAHASHI, M., MURAGUCHI, M., OHMOTO, Y., NAKAMURA, T., YAMASHITA, S., FUNAHASHI, T., MATSUZAWA, Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- $\kappa$ B signalling through a camp-dependent pathway. *Circulation*. 2000; 102: 1296 – 1301.
- 87.** BRUUN, JM., LIHN, AS., VERDICH, C., PEDERSEN, SB., TOUBRO, S., ASTRUP, A., RICHELSEN, B. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 285: E527 – E533.
- 88.** KIM, KH., LEE, K., MOON, YS., SUL, HK. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem*. 2001; 276: 11252 – 11256.
- 89.** JACKSON, MB., OSEI, SY., AHIMA, RS. The endocrine role of adipose tissue: focus on adiponectin and resistin. *Curr Opin Endocrinol Diab*. 2005; 12: 163 – 170.
- 90.** DUSSERRE, E., MOULIN, P., VIDAL, H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1500: 88 – 96.
- 91.** MONTAGUE, CT., PRINS, JB., SANDERS, L., ZHANG, J., SEWTER, CP., DIGBY, J., BYRNE, CD., O'RAHILLY, S. Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. *Diabetes* 1998; 47: 1384 – 1391.
- 92.** KOISTINEN, HA., BASTARD, JP., DUSSERRE, E., EBELING, P., ZEGARI, N., ANDREELLI, F., JARDEL, C., DONNER, M., MEYER, L., MOULIN, P., HAINQUE, B., RIOU, JP., LAVILLE, M., KOIVISTO, VA., VIDAL, H. Subcutaneous adipose tissue expression of tumour necrosis factor-alpha is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects. *Eur J Clin Invest*. 2000; 30: 302 – 310.

- 93.** MOHAMED-ALI, V., GOODRICK, S., RAWESH, A., KATZ, DR., MILES, JM., YUDKIN, JS., KLEIN, S., COPPACK, SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 4196 – 4200.
- 94.** FAIN, JN., MADAN, AK., HILER, ML., CHEEMA, P., BAHOUTH, SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology.* 2004; 145: 2273 – 2282.
- 95.** RIDKER, PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003; 107: 363 – 369.
- 96.** MAACHI, M., PIÉRONI, L., BRUCKERT, E., JARDEL, C., FELLAHI, S., HAINQUE, B., CAPEAU, J., BASTARD, JP. Systemic low grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF $\alpha$ , leptin and IL-6 levels in obese women. *Int J Obes.* 2004; 28: 993 – 997.
- 97.** YUDKIN, JS., KUMARI, M., HUMPHRIES, SE., MOHAMED-ALI, V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?. *Atherosclerosis.* 2000; 148: 209 – 214.
- 98.** NONOGAKI, K., FULLER, GM., FUENTES, NL., MOSER, AH., STAPRANS, I., GRUNFELD, C., FEINGOLD, CR. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology.* 1995; 136: 2143 – 2149.
- 99.** BASTARD, JP., JARDEL, C., BRUCKERT, E., BLONDY, P., CAPEAU, J., LAVILLE, M., VIDAL, H., HAINQUE, B. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 8: 3338 – 3342.

- 100.** IHLE, JN., WITTHUHN, BA., QUELLE, FW., YAMAMOTO, K., SILVENNOINEN, O. Signaling through the hematopoietic cytokine receptors. *Annu Rev Immunol.* 1995; 13: 369 – 398.
- 101.** KRODER, G., BOSSENMAIER, B., KELLERER, M., CAPP, E., STOYANOV, B., MÜHLHÖFER, A., BERTI, L., HORIKOSHI, H., ULLRICH, A., HÄRING, H. Tumor necrosis factor-alpha- and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signalling. *J Clin Invest.* 1996; 97: 1471 – 1477.
- 102.** MOONEY, RA., SENN, J., CAMERON, S., INAMDAR, N., BOIVIN, LM., SHANG, Y., FURLANETTO, RW. Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. *J Biol Chem.* 2001; 276: 25889 – 25893.
- 103.** LAGATHU, C., BASTARD, JP., AUCLAIR, M., MAACHI, M., CAPEAU, J., CARON, M. Chronic Interleukin-6 (IL-6) treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte: Prevention by Rosiglitazone. *Biochem Biophys Res Com.* 2003; 311: 372 – 379.
- 104.** RIEUSSET, J., BOUZAKRI, K., CHEVILLOTTE, E., RICARD, N., JACQUET, D., BASTARD, JP., LAVILLE, M., VIDAL, H. SOCS (Suppressor Of Cytokine Signaling)-3 Expression and Insulin Resistance in Skeletal Muscle of Obese and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes.* 2004; 53: 2232 – 2241.
- 105.** HOTAMISLIGIL, GS., PERALDI, P., BUDAVARI, A., ELLIS, R., WHITE, MF., SPIEGELMAN, BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 1996; 271: 665 – 668.
- 106.** GRIMBLE, RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002; 5: 551 – 559.

- 107.** PAJUELO, J., PANDO, R., LEYVA, M., HERNÁNDEZ, K., INFANTES, R. Resistencia a la insulina en adolescentes con sobrepeso y obesidad. *An Fac Med Lima*. 2006; 67(1) 23 – 29.
- 108.** MENDIVIL, C. SIERRA, I. Acción insulínica y resistencia a la insulina: aspectos moleculares. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 2005; 53(4): 235 – 243.
- 109.** LE ROITH, D., ZICK, Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2001; 243: 588 – 597.
- 110.** SIERRA ID: Estados metabólicos nutricionales. En: Sierra ID. *Metabolismo de los carbohidratos y su importancia clínica*. 2ª Ed. Bogotá: Editorial Kimpres, 1999.
- 111.** FLAKOLL PJ, CARLSON MG, CHERRINGTON AD. Acción fisiológica de la insulina. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM, editores. *Diabetes Mellitus, Fundamentos y Clínica*. 2ª ed. México: Mc Graw Hill, 2003.
- 112.** KAHN, CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*. 1994; 43: 1066 – 84.
- 113.** YKI-JÄRVINEN, H. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1994; 343: 91 – 95.
- 114.** PERRIELLO, G., PAMPANELLI, S., DeL-SINDACO, P., LALLI, C., CIOFETTA, M., VOLPI, E., SANTEUSANIO, F., BRUNETTI, P., BOLLI, GB. Evidence of increased systemic glucose production and gluconeogenesis in an early stage of NIDDM. *Diabetes*. 1997; 46: 1010 – 1016.
- 115.** DeFRONZO, RA., SIMONSON, D., FERRANNINI, E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1982; 23: 313 – 319.

- 116.** DeFRONZO, RA., TOBIN, JD., ANDRES, R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979; 237: E214 – E223.
- 117.** RANDLE, PJ., PRIESTMAN, DA., MISTRY, SC., HALSALL, A. Glucose fatty acid interactions and the regulation of glucose disposal. *J Cell Biochem.* 1994; 55 [Suppl]: 1 – 11.
- 118.** BODEN, G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes.* 1997; 46: 3 – 10.
- 119.** FOLEY, JE. Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1992; 15: 773 – 784.
- 120.** MATTHEWS, DR., HOSKER, JR., RUDENSKI, AS., NAYLOR, BA., TREACHER, DF., TURNER, RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28: 412 – 419.
- 121.** PINEDA, C. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colomb Med.* 2008; 39: 96-106.
- 122.** ALBERTI, K. G. M. M., ZIMMET, P., SHAW, J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* 2006; 23: 469–480.
- 123.** GRUNDY, S., CLEEMAN, J., DANIELS, S., DONATO, K., ECKEL, R., FRANKLIN, B. et al. AHA/NHLBI Scientific statement. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation.* 2005; 112: 2735 – 52.
- 124.** ALBERTI, KG., ZIMMET, PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of

diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998; 15: 539-53.

- 125.** BALKAU, B., CHARLES, MA., Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med. 1999; 16: 442 - 3.
- 126.** Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. Circulation. 2002; 106: 3143-421.
- 127.** GENUTH, S., ALBERTI, KG., BENNETT, P., BUSE, J., DEFRONZO, R., KAHN, R., et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus-American Diabetes Association. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160-7.
- 128.** EINHORN, D., REAVEN, GM., COBIN, RH., FORD, E., GANDA, OP., HANDELSMAN, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocr Pract. 2003; 9: 237-52.
- 129.** INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. (fecha de acceso julio 22 de 2006). Disponible en: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf)
- 130.** CARR, D., UTZSCHNEIDER, K., HULL, R., KODAMA, K., RETZLAFF, BM., BRUOZEL, JA., et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the national cholesterol education program adult treatment panel criteria for the metabolic syndrome. Diabetes. 2004; 53: 2087-94.
- 131.** WAGENKNECHT, L., LANGEFELD, C., SCHERZINGER, A., NORRIS, J., HAFFNER, S., SAAD, M. et al. Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. Diabetes. 2003; 52: 2490-6.

- 132.** POULIOT, MC., DESPRÉS, JP., LEMIEUX, S., MOORJANI, S., BOUCHARD, C., TREMBLOY, A., 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: 460-8.
- 133.** McTIGUE, K., HARRIS, R., HEMPHILL, B., LUX, L., SUTTON, S., BUNTON, A. et al. Screening and interventions for obesity in adults: Summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 933-49.
- 134.** CALLE, EE., THUN, MJ., PETRELLI, JM., RODRÍGUEZ, C., HEATH, CW. Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1097-105.
- 135.** FORD, ES., MOKDAD, AH., GILES, WH. Trends in waist circumference among US adults. *Obesity Research.* 2003; 11: 1223-31.
- 136.** SATTAR, N., WILLIAMS, K., SNIDERMAN, A., D'AGOSTINO, R., HAFFNER, S. Comparison of the associations of apolipoprotein B and non– high-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in patients with the metabolic syndrome in the insulin resistance atherosclerosis study. *Circulation.* 2004; 110: 2687-93.
- 137.** US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Institute of Health, National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure. [en línea]. May 2003. [fecha de acceso 24 julio de 2006]. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.htm>.
- 138.** 2003 EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21: 1011-53.

- 139.** REAVEN, GM. Banting lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607.
- 140.** The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 397-404.
- 141.** The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*. 2003; 26: 688-96.
- 142.** SAKKINEN, PA., WAHL, P., CUSHMAN, M., LEWIS, MR., TRACY, RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol*. 2000; 152: 897-907.
- 143.** FESTA, A., D'AGOSTINO, R., TRACY, RP., HAFFNER, SM. Elevated levels of acute phase proteins and PAI-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2002; 51: 1131-7.
- 144.** ROSS, R. Atherosclerosis -an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115-26.
- 145.** LOWE, GD., RUMLEY, A., WANNAMETHEE, SG. Haemostatic abnormalities associated with obesity and the metabolic syndrome. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 1076-8.
- 146.** PEARSON, TA., MENSAH, GA., ALEXANDER, RW., ANDERSON, JL., CANNON, RO., CRIQUI, M. et al. Center for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice -a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107: 499-511.

- 147.** BALLANTYNE, CM., HOOGEVEEN, RC., BANG, H., CORESH, J., FOLSOM, AR., HEISS, G. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2004; 109: 837-42.
- 148.** ROSENGREN, A., HAWKEN, S., OUNPUU, S., SLIWA, K., ZUBAID, M., ALMAHMEED, WA. et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11,119 cases and 13,648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 953-62.
- 149.** HEMINGWAY, H., MARMOT, M. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ*. 1999; 318: 1460-17.
- 150.** LaMONTE, MJ., BARLOW, CE., JURCA, R., KAMPERT, JB., CHURCH, TS., BLAIR, SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation*. 2005; 112: 505-12.
- 151.** LORD, J., FLIGHT, I., NORMAN, R. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 327: 951-7.
- 152.** SMITH, S., CLARK, L., COOPER, R., DANIELS, S., KUMANYIKA, S., OFILI, E. et al. Discovering the full spectrum of cardiovascular disease minority health summit 2003 Report of the obesity, metabolic syndrome, and hypertension writing group. *Circulation*. 2005; 111: e134-e9.
- 153.** FORD, ES., GILES, WH., DIETZ, WH. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-64.

154. MUDALIAR, S. New frontiers in the management of type 2 diabetes. *Indian J Med Res.* 2007; 125: 275 – 296.
155. DeFRONZO, RA. Lilly Lecture 1987: The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes.* 1988; 37: 667 – 87.
156. PRATLEY, RE., WEYER, C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2001; 44(8): 929 – 45.
157. GERICH, JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion vs. impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev.* 1998; 19: 491 – 503.
158. DeFRONZO, RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia.* 1992; 35: 389 – 397.
159. FERRANNINI, E. Insulin resistance vs. insulin deficiency in noninsulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocr Rev.* 1998; 19: 477 – 490.
160. OLEFSKY, JM. Insulin resistance and the pathogenesis of noninsulin-dependent diabetes mellitus: cellular and molecular mechanisms. *Adv Exp Med Biol.* 1993; 334: 129 – 150.
161. HÄRING, HU. Pathogenesis of type II diabetes: are there common causes for insulin resistance and secretion failure?. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999; 107 [Suppl. 2]: S17 – S23.
162. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1999; 22 [Suppl 1]: S5 – S19.

- 163.** MATTHAEI, S., STUMVOLL, M., KELLERER, M., HÅRING, H. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Reviews*. 2000; 21: 585 – 618.
- 164.** KELLEY, DE. Effects of weight loss on glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Rev*. 1995; 3: 366 – 377.
- 165.** SCHNEIDER, SH., MORGADO, A. Effects of fitness and physical training on carbohydrate metabolism and associated cardiovascular risk factors in patients with diabetes. *Diabetes Rev*. 1995; 3: 378 – 407.
- 166.** KAHN, S., HRYB, D., NAKHLA, A., ROMAS, N., ROSNER, W. Sex hormone-binding globulin is synthesized in target cells. *Journal of Endocrinology*. 2002; 175: 113 – 120.
- 167.** COUSIN, P., BILLOTTE, J., CHAUBERT, P., SHAW, P. Physical Map of 17p13 and the Genes Adjacent to p53. *Genomics*. 2000; 63: 60 – 68.
- 168.** PUGEAT, M. et al. Sex hormone-binding globulin gene expression in the liver: Drugs and the metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010; 316:53 – 59.
- 169.** JÄNNE, M., HAMMOND, G. Hepatocyte Nuclear Factor-4 Controls Transcription from a TATA-less Human Sex Hormone-binding Globulin Gene Promoter. *J Biologic Chem*. 1998; 273: 34105 – 34114.
- 170.** HOGEVEEN, K., TALIKKA, M., HAMMOND, G. Human Sex Hormone-binding Globulin Promoter Activity Is Influenced by a (TAAA)n Repeat Element within an Alu Sequence. *J Biologic Chem*. 2001; 276: 36383 – 36390.
- 171.** DANZO, B., BELL, B. BLACK, J. Human testosterone-binding globulin is a dimer composed of two identical protomers that are differentially glycosylated. *Endocrinol*. 1989; 124: 2809 – 2817.

- 172.** AVVAKUMOV, G., GRISHKOVSKAYA, I., MULLER, Y., HAMMOND, G. Crystal Structure of Human Sex Hormone-binding Globulin in Complex with 2-Methoxyestradiol Reveals the Molecular Basis for High Affinity Interactions with C-2 Derivatives of Estradiol. *J Biologic Chem.* 2002; 277: 45219 – 45225.
- 173.** GERSHAGEN, S., LUNDWALL, A., FERNLUND, P. Characterization of the human sex hormone binding globulin (SHBG) gene and demonstration of two transcripts in both liver and testis. *J Nucleic and Research.* 1989; 17: 9245 – 9258.
- 174.** JOSEPH, D., BECCHIS. M., FENSTERMACHER, D., PETRUSZ. P. The Alternate N-Terminal Sequence of Rat Androgen-Binding Protein/Sex Hormone-Binding Globulin Contains a Nuclear Targeting Signal. *Endocrinol.* 1996; 137: 1138 – 1143.
- 175.** KHAN, M., HRYB, D. HASHIMT, G., ROMAS, N., ROSNER, W. Delineation and Synthesis of the Membrane Receptor-binding Domain of Sex Hormone-binding Globulin. *J Biologic Chem.* 1990; 265: 18362 – 18365.
- 176.** FRAIRIA, R., FORTUNATI, N., BERTA, L., FAZZARI, A., FISSORE, F., GAIDANO, G. Sex steroid binding protein (SBP) receptors in estrogen sensitive tissues. *J Steroid Biochem Molec.* 1991; 4: 805 – 812.
- 177.** KRUPENKO, S., KRUPENKO, N., DANZO, B. Interaction of sex hormone-binding globulin with plasma membranes from the rat epididymis and other tissues. *J Steroid Biochem Molec.* 1994; 51: 115 – 124.
- 178.** HRYB, D., KHAN, M., ROMAS, N., ROSNER, W. Solubilization and Partial Characterization of the Sex Hormone-binding Globulin Receptor from Human Prostate. *J Biologic Chem.* 1989; 264: 5378 – 5383.
- 179.** HRYB, D., KHAN, M., ROMAS, N., ROSNER, W. The Control of the Interaction of Sex Hormone-binding Globulin with Its Receptor by Steroid Hormones\*. *J Biologic Chem.* 1990; 265: 6048 – 6054.

- 180.** RONDE, W., VAN DER SCHOUW, Y., MULLER, M., GROBBEE, D., GOOREN, L., POLS, H., JONG, F. Associations of Sex-Hormone-Binding Globulin (SHBG) with Non-SHBG-Bound Levels of Testosterone and Estradiol in Independently Living Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 90: 157 – 162.
- 181.** OH, J. BARRETT-CONNOR, E., WEDICK, N., WINGARD, D. ORIGINAL ARTICLE. Endogenous Sex Hormones and the Development of Type 2 Diabetes in Older Men and Women: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care.* 2002; 25: 55 – 60.
- 182.** TSAI, E., MATSUMOTO, A., FUJIMOTO, W., BOYKO, E. ORIGINAL ARTICLE. Association of Bioavailable, Free, and Total Testosterone with Insulin Resistance. *Diabetes Care.* 2004; 27: 861 – 868.
- 183.** AKIN, F., BASTEMIR, M., KAPTANOGLU, B. Relationship between Insulin and Sex Hormone-Binding Globulin Levels during Weight Loss in Obese Women. *Ann Nutr Metab.* 2007; 51: 557 – 562.
- 184.** DUNAIF, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.* 1997; 18(6): 774 – 800.
- 185.** EVANS, D.J., BARTH, J.H., BURKE, C.W. Body fat topography in women with androgen excess. *Int J Obes.* 1988; 12(2): 157 – 162.
- 186.** SEIDELL, J.C., CIGOLINI, M., CHARZEWSKA, J., ELLSINGER, B.M., DI BIASE, G., BJORNTORP, P., HAUTVAST, J.G., CONTALDO, F., SZOSTAK, V., SCURO, L.A. Androgenicity in relation to body fat distribution and metabolism in 38-year-old women—the European Fat Distribution Study. *J Clin Epidemiol.* 1990; 43(1): 21 – 34.
- 187.** IVANDIC, A., PRPIC-KRIZEVAC, I., BOZIC, D., BARBIR, A., PELJHAN, V., BALOG, Z., GLASNOVIC, M. Insulin resistance and androgens in healthy women

with different body fat distributions. *Wien Klin Wochenschr.* 2002; 114(8–9): 321 – 326.

- 188.** DE PERGOLA, G., TRIGGIANI, V., GIORGINO, F., COSPITE, M.R., GARRUTI, G., CIGNARELLI, M., GUASTAMACCHIA, E., GIORGINO, R. The free testosterone to dehydroepiandrosterone sulphate molar ratio as a marker of visceral fat accumulation in premenopausal obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994; 18(10): 659 – 664.
- 189.** TCHERNOF, A., TOTH, M.J., POEHLMAN, E.T. Sex hormone-binding globulin levels in middle-aged premenopausal women. Associations with visceral obesity and metabolic profile. *Diabetes Care.* 1999; 22(11): 1875 – 1881.
- 190.** HAJAMOR, S., DESPRÉS, J.P., COUILLARD, C., LEMIEUX, S., TREMBLAY, A., PRUD'HOMME, D., TCHERNOF, A. Relationship between sex hormone binding globulin levels and features of the metabolic syndrome. *Metabolism.* 2003; 52(6): 724 – 730.
- 191.** BLOUIN, K., BOIVIN, A., TCHERNOF, A. Androgens and body fat distribution. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology.* 2008; 108: 272 – 280.
- 192.** HASKELL, W., LEE, I., PATE, R., POWELL, K., BLAIR, S., FRANKLIN, B., MACERA, C., HEATH, G., THOMPSON, P., BAUMAN, A. Physical Activity and Public Health: Updated Recommendation for Adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Official Journal of the American college of Sports Medicine.* 2007: 1423 – 1434.
- 193.** JAKICIC, J., MARCUS, B., GALLAGHER, K. Effect of Exercise Duration and Intensity on Weight Loss in Overweight, Sedentary Women: A Randomized Trial. *JAMA.* 2003; 290: 1323 – 1330.

- 194.** WEINSIER, R., HUNTER, G., DESMOND, R., BYRNE, N., ZUCKERMAN, P., DARNELL, B. Free-living activity energy expenditure in women successful and unsuccessful at maintaining a normal body weight. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 499 – 504.
- 195.** SLENTZ, C., DUSCHA, B., JOHNSON, J., KETCHUM, K., AIKEN, L., SAMSA, G., HOUMARD, J., BALES, C., KRAUS, W. ORIGINAL INVESTIGATION. Effects of the Amount of Exercise on Body Weight, Body Composition, and Measures of Central Obesity. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 31 – 39.
- 196.** PATE, M. PRATT, S. N. BLAIR, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA.* 1995; 273: 402 – 407.
- 197.** U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, AND NATIONAL CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION. Physical activity and health: a report of the Surgeon General, 1996. Atlanta, GA.
- 198.** ACSM. JAKICIC, J., CLARK, K., COLEMAN, E., DONNELLY, J., FOREYT, J., MELANSON, E., VOLEK, J., VOLPE, S. Position stand on the appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33(12): 2145 –2156.
- 199.** LAFORTUNA, CL., RESNIK, M., GALVANI, C., SARTORIO, A. Effects of non-specific vs individualized exercise training protocols on aerobic, anaerobic and strength performance in severely obese subjects during a short-term body mass reduction program. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26: 197 – 205.
- 200.** JAKICIC, J. M., C. WINTERS, W. LANG, and R. R. WING. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in overweight women: a randomized trial. *JAMA.* 1999; 282: 1554 – 1560.

- 201.** PAFFENBARGER, R. S., A. L. WING, and R. T. HYDE. Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol.* 1978; 108: 161 – 175.
- 202.** RYAN A.S. Insulin Resistance with Aging: Effects of Diet and Exercise. *Sports Medicine.* 2000; 30: 327 – 346.
- 203.** ACSM. Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 6ª. Edición. Ed. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2010.
- 204.** LEHMANN, MJ., LORMES, W., OPITZ-GRESS, A., et al. Training and overtraining: an overview and experimental results in endurance sports. *J Sports Med Phys Fitness.* 1997;37:7 – 17.
- 205.** POLLOCK, ML., GAESSER, GA., BUTCHER, JD., et al. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;3:975 – 991.
- 206.** ZIERATH, JR. Invited review: exercise training induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2002;93:773 – 781.
- 207.** COYLE, EF., JEUKENDRUP, AE., WAGONMAKERS, AJM., SARIS, WHM. Fatty acid oxidation is directly regulated by carbohydrate metabolism during exercise. *Am J Physiol.* 1997;273:E268.
- 208.** MATAIX, J. Tratado de nutrición y alimentación. 1ª. Edición. Ed. Ergón. España. 2009.
- 209.** HEYWARD, V. Evaluación de la aptitud física y prescripción del ejercicio. 5ª. Edición. Ed. Panamericana. 2008.
- 210.** NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY III (NHANES III). Body measurements (Anthropometry). Rockville. 1988.

- 211.** LIUBOV, B., SOHAR, E., LAOR, A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obesity Research*. 2001;9(8): 470 – 477.
- 212.** SUCIANU, A. Determinación indirecta del consumo máximo de oxígeno. *Ap Med Dep*. 1980; XVII(66).
- 213.** SHULTZ, S., LEVINE, B., WIDEMAN, L. Some sex hormone profiles are consistent over time in normal menstruating females: Implications for sports injury epidemiology. *Br JSports Med*. Octubre 2009.
- 214.** LOPEZ, C. *Fisiología del Ejercicio*. 3ª. Edición. Ed. Médica Panamericana. 2006.
- 215.** SOCIEDAD ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DE LA OBESIDAD (SEEDO). Consenso SEEDO para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin*. 2000;115: 587 – 597.
- 216.** WEI, S., SCHMIDT, M., DWYER, T., NORMAN, R., VENN, A. Obesity and menstrual irregularity: Associations with SHBG, Testosterone and insulin. *Obesity* 2009; 17:1070–1076.
- 217.** LOFTIN, M., HEUSEL, L., BONIS, M., CARLISLE, L., SOTHERN, M. Comparison of oxygen uptake kinetics and oxygen deficit in severely overweight and normal weight adolescent females. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2005;4: 430 – 436.
- 218.** NORMAN , A. et al. Influence of excess adiposity on exercise fitness and performance in overweight children and adolescents. *Pediatrics*. 2005; 115:e660 - e669.
- 219.** THOMAS, D., BELKO, A., MULROY, G., HAAS, J., ROE, D. Combines effects of exercise and restriction of energy intake on moderately obese women. *Brit J Sports Med*. 1965;20(2): 84 – 88.

- 220.** MCTIERNAN, A. et al. Exercise effect on weight and body fat in men and women. *Obesity*. 2007;15(6): 1496 – 1512.
- 221.** BARRERA, M., PINILLA, A., CORTÉS, E., MORA, G., RODRIGUEZ, M. Síndrome Metabólico: una mirada interdisciplinaria. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2008;15(3): 111 – 126.
- 222.** LAAKSO, M., MATILAINEN, V., KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, S. Short Communication. Association of neck circumference with insulin resistance-related factors. *International Journal of Obesity*. 2002(26): 873 – 875.

## ANEXO 1

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO EFECTOS DEL EJERCICIO AERÓBICO SOBRE GLOBULINA ENLAZANTE DE HORMONAS SEXUALES Y SENSIBILIDAD A INSULINA EN MUJERES JÓVENES CON SOBREPESO**

Este documento tiene información sobre el estudio en el que se le ha propuesto participar y cuyo objetivo es establecer los efectos del ejercicio físico aeróbico realizado durante 60 minutos diarios, 5 veces a la semana, por 3 meses sobre los niveles séricos de la globulina enlazante de hormonas sexuales (SHBG) y la sensibilidad a la insulina, en mujeres de 20 a 30 años que presentan sobrepeso.

Realizar un estudio de la influencia del ejercicio físico aeróbico sobre la globulina enlazante de hormonas sexuales (SHBG) y la sensibilidad a la insulina determinada por el método HOMA-IR en mujeres con sobrepeso y edades cronológicas entre los 20 y 30 años es pertinente ya que, se ha demostrado que los niveles de la SHBG y la testosterona están reducidos en hombres obesos e inversamente correlacionados con los índices de peso corporal. Además, las concentraciones séricas de SHBG y testosterona están inversamente correlacionadas con los niveles de insulina y glucosa en ayunas y post-prandiales, independientemente del grado de sobrepeso o el patrón de distribución de grasa. Esto obviamente implica que la insulina puede estar involucrada en la regulación de la síntesis y el metabolismo de la testosterona y la SHBG en hombres, siendo por lo tanto de interés realizar un estudio sobre estas relaciones en mujeres.

A su vez se plantea el ejercicio físico aeróbico como un factor externo que pueda modificar y regular dichas dinámicas con miras a la intervención en patologías, tales como el síndrome metabólico, Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) y obesidad, donde encontramos resistencia a la insulina.

**Lea detenidamente la información que a continuación le detallamos, consulte con quién crea necesario y pregunte cualquier duda.**

**Su participación en el estudio sólo es posible si entiende perfectamente el objetivo, justificación, procedimientos, riesgos y derechos contemplados en esta hoja de información.**

Su participación en el estudio es de 4 meses, en los cuales se desarrollará un programa de ejercicio físico aeróbico por 3 meses durante 60 minutos diarios 5 veces a la semana, dirigido por la Fisioterapeuta Yenny Paola Argüello Gutiérrez; y se realizarán 2 extracciones de sangre de 10 mL de sangre venosa antecubital después de 12 horas de ayuno para las determinaciones de niveles séricos de SHBG y la sensibilidad a la insulina por el método HOMA-IR que se basa en los niveles séricos de glucosa e insulina; tomadas al inicio y al final del programa. Además al inicio se abrirá una historia clínica, con toda la confidencialidad necesaria, con datos generales de identificación, datos de condición física donde se incluyen examen médico, valoración de la condición física, mediciones antropométricas y un control diario de cada una de las sesiones de ejercicio desarrolladas con datos como la frecuencia cardíaca y el esfuerzo percibido.

Su participación en el estudio traerá beneficios para usted como el control del peso y la reducción de mediciones antropométricas (peso, perímetro cintura, porcentaje de grasa, entre otras), prevención para el desarrollo de patologías relacionadas con la resistencia a la insulina, además de todos los demás beneficios que ofrece el ejercicio físico aeróbico. De igual forma podría haber algunos riesgos derivados de la realización de ejercicio físico y la adaptación a dicha rutina como fatiga muscular, agotamiento, irregularidades de la frecuencia cardíaca, entre otros.

La participación es voluntaria y en caso de que decida no seguir participando, no implica ningún tipo de problema. Así mismo, las voluntarias podrán ser retiradas del estudio, sin su consentimiento, si el investigador considera que es preferible para la salud y el bienestar.

Una vez concluido el estudio y durante este usted será informada sobre los avances y los resultados preliminares que el investigador pueda emitirle.

**NOMBRE DEL VOLUNTARIO  
FIRMA DEL VOLUNTARIO  
NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN**

**NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL  
FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL  
NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN**

**NOMBRE DE CO-INVESTIGADOR  
FIRMA DEL CO-INVESTIGADOR  
NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN**

## ANEXO 2

### CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA

(Octubre de 2002)

VERSIÓN LARGA FORMATO AUTO ADMINISTRADO - ÚLTIMOS 7 DÍAS

PARA USO CON JÓVENES Y ADULTOS DE MEDIANA EDAD (15-69 años)

Estamos interesados en saber acerca de la clase de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los **últimos 7 días**. Por favor responda cada pregunta aún si usted no se considera una persona activa. Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte.

Piense acerca de todas aquellas actividades **vigorosas** y **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **vigorosas** son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hace respirar algo más fuerte que lo normal.

#### **PARTE 1: ACTIVIDAD FÍSICA RELACIONADA CON EL TRABAJO**

La primera sección es relacionada con su trabajo. Esto incluye trabajos con salario, agrícola, trabajo voluntario, clases, y cualquier otra clase de trabajo no pago que usted hizo fuera de su casa. No incluya trabajo no pago que usted hizo en su casa, tal como limpiar la casa, trabajo en el jardín, mantenimiento general, y el cuidado de su familia. Estas actividades serán preguntadas en la parte 3.

1. ¿Tiene usted actualmente un trabajo o hace algún trabajo no pago fuera de su casa?

Sí

No



**Pase a la PARTE 2: TRANSPORTE**

Las siguientes preguntas se refieren a todas las actividades físicas que usted hizo en los **últimos 7 días** como parte de su trabajo pago o no pago. Esto no incluye ir y venir del trabajo.

2. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas **vigorosas** como levantar objetos pesados, excavar, construcción pesada, o subir escaleras **como parte de su trabajo**? Piense solamente en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física vigorosa relacionada con el trabajo  
**Pase a la pregunta 4**



No sabe/No está seguro(a)

3. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le toma realizar actividades físicas **vigorosas** en uno de esos días que las realiza como parte de su trabajo?

\_\_\_\_\_ **horas por día**  
\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

4. Nuevamente, piense solamente en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante **los últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo Usted actividades físicas **moderadas como** cargar cosas ligeras **como parte de su trabajo**? Por favor no incluya caminar.

\_\_\_\_\_ **días por semana**

No actividad física moderada relacionada con el trabajo  
**Pase a la pregunta 6**



5. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le toma realizar actividades físicas **moderadas** en uno de esos días que las realiza como parte de su trabajo?

\_\_\_\_\_ **horas por día**  
\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

6. Durante **los últimos 7 días**, ¿Cuántos días **caminó** usted por lo menos 10 minutos continuos **como parte de su trabajo**? Por favor no incluya ninguna caminata que usted hizo para desplazarse de o a su trabajo.

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna caminata relacionada con trabajo  
**Pase a la PARTE 2: TRANSPORTE**



7. ¿Cuánto tiempo en total pasó generalmente **caminado** en uno de esos días como parte de su trabajo?

\_\_\_\_\_ **horas por día**  
\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

## PARTE 2: ACTIVIDAD FÍSICA RELACIONADA CON TRANSPORTE

Estas preguntas se refieren a la forma como usted se desplazó de un lugar a otro, incluyendo lugares como el trabajo, las tiendas, el cine, entre otros.

8. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días **viajó usted en un vehículo de motor** como un tren, bus, automóvil, o tranvía?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

No viajó en vehículo de motor



***Pase a la pregunta 10***

9. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **viajando** en un tren, bus, automóvil, tranvía u otra clase de vehículo de motor?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Ahora piense únicamente acerca de **montar en bicicleta** o **caminatas** que usted hizo para desplazarse a o del trabajo, haciendo mandados, o para ir de un lugar a otro.

10. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días **montó usted en bicicleta** por al menos 10 minutos continuos para **ir de un lugar a otro**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

No montó en bicicleta de un sitio a otro



***Pase a la pregunta 12***

11. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **montando en bicicleta** de un lugar a otro?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

12. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días caminó usted por al menos 10 minutos continuos para **ir de un sitio a otro**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

No caminatas de un sitio a otro



***Pase a la PARTE 3: TRABAJO DE LA CASA, MANTENIMIENTO DE LA CASA, Y CUIDADO DE LA FAMILIA***

13. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **caminando** de un sitio a otro?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

**PARTE 3: TRABAJO DE LA CASA, MANTENIMIENTO DE LA CASA, Y CUIDADO DE LA FAMILIA**

Esta sección se refiere a algunas actividades físicas que usted hizo en los **últimos 7 días** en y alrededor de su casa tal como arreglo de la casa, jardinería, trabajo en el césped, trabajo general de mantenimiento, y el cuidado de su familia.

14. Piense únicamente acerca de esas actividades físicas que hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **vigorosas** tal como levantar objetos pesados, cortar madera, palear nieve, o excavar **en el jardín o patio**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

- Ninguna actividad física vigorosa en el jardín o patio  
**Pase a la pregunta 16**



15. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **vigorosas** en el jardín o patio?

\_\_\_\_\_ **horas por día**  
\_\_\_\_\_ **minutos por día**

- No sabe/No está seguro(a)

16. Nuevamente, piense únicamente acerca de esas actividades físicas que hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, barrer, lavar ventanas, y rastrillar **en el jardín o patio**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

- 18  Ninguna actividad física moderada en el jardín o patio → **Pase a la pregunta**

17. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas** en el jardín o patio?

\_\_\_\_\_ **horas por día**  
\_\_\_\_\_ **minutos por día**

- No sabe/No está seguro(a)

18. Una vez más, piense únicamente acerca de esas actividades físicas que hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, lavar ventanas, estregar pisos y barrer **dentro de su casa**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

- Ninguna actividad física moderada dentro de la casa → **Pase a la parte 4**

19. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas** dentro de su casa?

\_\_\_\_\_ **horas por día**  
\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

#### **PARTE 4: ACTIVIDADES FÍSICAS DE RECREACIÓN, DEPORTE Y TIEMPO LIBRE**

Esta sección se refiere a todas aquellas actividades físicas que usted hizo en los **últimos 7 días** únicamente por recreación, deporte, ejercicio o placer. Por favor no incluya ninguna de las actividades que ya haya mencionado.

20. Sin contar cualquier caminata que ya haya usted mencionado, durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días **caminó** usted por lo menos 10 minutos continuos **en su tiempo libre**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna caminata en tiempo libre

➔ **Pase a la pregunta 22**

21. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **caminando** en su tiempo libre?

\_\_\_\_\_ **horas por día**  
\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

22. Piense únicamente acerca de esas actividades físicas que hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **vigorosas** tal como aeróbicos, correr, pedalear rápido en bicicleta, o nadar rápido en su **tiempo libre**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna actividad física vigorosa en tiempo libre

➔ **Pase a la pregunta 24**

23. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **vigorosas** en su tiempo libre?

\_\_\_\_\_ **horas por día**  
\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

24. Nuevamente, piense únicamente acerca de esas actividades físicas que hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como pedalear en bicicleta a paso regular, nadar a paso regular, jugar dobles de tenis, **en su tiempo libre**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada en tiempo libre → **Pase a la PARTE 5**

25. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas** en su tiempo libre?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

### **PARTE 5: TIEMPO DEDICADO A ESTAR SENTADO(A)**

Las últimas preguntas se refieren al tiempo que usted permanece sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto incluye tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando televisión. No incluya el tiempo que permanece sentado(a) en un vehículo de motor que ya haya mencionado anteriormente.

26. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuánto tiempo permaneció **sentado(a)** en un **día en la semana**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

27. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuánto tiempo permaneció **sentado(a)** en un **día del fin de semana**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

***Este es el final del cuestionario, gracias por su participación***

### ANEXO 3

#### CUANTIFICACIÓN IPAQ

DOMINIO	METS	MINUTOS	DIAS	TOTAL
<b>TRABAJO</b>				
CAMINATA	3.3			
MODERADO	4.0			
VIGOROSO	8.0			
<b>TRANSPORTE</b>				
CAMINATA	3.3			
BICICLETA	6.0			
<b>ACTIVIDADES DE LA CASA</b>				
VIGOROSO	5.5			
MODERADAS	4.0			
MODERADAS DENTRO DE LA CASA	3.0			
<b>TIEMPO LIBRE</b>				
CAMINATA	3.3			
MODERADO	4.0			
VIGOROSO	8.0			

#### CATEGORÍAS

**1. Low - BAJA**

- Es el más bajo nivel de AF. Estos individuos no tienen criterios para las categorías 2 ó 3.

**2. Moderate – MODERADA**

- 3 ó + días de AF vigorosa al menos de 20 minutos por día
- 5 ó + días de AF moderada y/o caminata de por lo menos 30 minutos por día
- 5 ó + días de alguna combinación de caminata, AF vigorosa o moderada logrando un mínimo de por lo menos 600 MET-minutos/semana.

**3. ALTA**

- Actividad vigorosa por lo menos 3 días logrando un mínimo de por lo menos 1500 MET-minutos/semana
- 7 o + días de alguna combinación de caminata, AF vigorosa o moderada logrando un mínimo de por lo menos 3000 MET-minutos/semana.

## ANEXO 4

### CUESTIONARIO DE MONITOREO PRE-PARTICIPACIÓN DE LA AHA/ACSM PARA INSTALACIONES DEPORTIVAS.

Determine sus necesidades de salud marcando las opciones que mejor describen su condición

#### *Historial*

¿Alguna vez ha tenido:

- un ataque cardíaco
- cirugía en el corazón
- angioplastia coronaria
- marcapasos/defibrilador cardíaco implantable/disturbios en el ritmo cardíaco
- enfermedad de las válvulas del corazón
- fallo cardíaco
- trasplante del corazón
- enfermedad cardíaca congénita

*Si ha marcado cualquiera de las opciones de esta sección, tiene que consultar a su médico antes de empezar a realizar ejercicio. Puede que necesite ir a un lugar donde haya **personal médico calificado**.*

#### *Síntomas*

- Siente molestias en el pecho cuando realiza esfuerzos físicos
- Le cuesta respirar sin razón alguna
- Se mareta, se desmaya o se siente desorientado
- Toma medicinas para el corazón

Otros aspectos de la salud:

- Tiene problemas músculo esqueléticos
- Se preocupa por la seguridad del ejercicio que va a realizar
- Toma medicinas que le ha prescrito el médico
- Está embarazada

---

#### *Factores de riesgo cardiovasculares*

- Es un hombre mayor de 45 años.
- Es una mujer mayor de 55 años o ha tenido una histerectomía o es postmenopáusica.
- Fuma.
- Su presión arterial es mayor de 140/90.
- Desconoce su presión arterial.
- Toma medicinas para la presión arterial.
- Su nivel de colesterol es mayor de 240 mg/dl.
- Desconoce su nivel de colesterol.
- Tiene un familiar muy cercano que ha tenido un ataque cardíaco antes de los 55 años (papá o hermano) o de los 65 años (mamá o hermana).
- Es diabético o toma medicinas para controlar sus niveles de azúcar en la sangre.
- Es usted una persona sedentaria (es decir, no realiza por lo menos 30 minutos de actividad física al menos 3 días a la semana).
- Tiene más de 20 libras de sobrepeso.

*Si ha marcado dos o más de las opciones de esta sección, debería consultar a su médico antes de comenzar a hacer ejercicio. Podría obtener beneficios si asiste a un lugar donde exista **personal profesionalmente preparado** para que guíe su programa de ejercicios.*

- 
- Ninguna opción anterior es válida

*Debería ser capaz de realizar ejercicio de manera segura sin tener que consultar a un médico en cualquier instalación deportiva que cumpla con las necesidades de su programa de ejercicios.*

## ANEXO 5

### REGISTRO CONSUMO DE ALIMENTOS

*Recuerde diligenciar el registro de 3 días de la semana, uno de los cuales debe ser domingo. Para cada día anotar los alimentos consumidos en el desayuno, almuerzo, comida y entre comidas. Además debe ser diligenciado completamente 1 vez cada mes.*

Nombre:

Fecha:

Día:

#### Instrucciones generales:

- Se deben registrar todos los alimentos consumidos, sin olvidar los tomados entre horas: cafés, aperitivos, golosinas
- No olvide los vasos de agua o las bebidas tomadas en las comidas
- Si recuerda las marcas de los alimentos consumidos por favor regístrela
- En el ítem menú general especifique el tipo de preparación de la comida, por ejemplo: papas fritas
- En la casilla de alimentos especificar qué tipo de ingredientes tenía el menú que consumió, por ejemplo: carne de cerdo, zanahoria, etc.
- En la casilla de cantidad especifique cuantas cucharadas, platos, porciones, unidades tomo de cada ingrediente mencionado, por ejemplo: 1 cucharada sopera, 1 taza, etc.

#### ALIMENTOS Y SUPLEMENTOS CONSUMIDOS EN EL DÍA

DESAYUNO	ALIMENTOS (ingeridos en el menú)	CANTIDAD (tamaño de las porciones)
Hora de inicio:		
Hora de finalización:		
Lugar:		
Menú general:		

ALMUERZO	ALIMENTOS (ingeridos en el menú)	CANTIDAD (tamaño de las porciones)
Hora de inicio:		
Hora de finalización:		
Lugar:		
Menú general:		

<b>COMIDA</b>	<b>ALIMENTOS (ingeridos en el menú)</b>	<b>CANTIDAD (tamaño de las porciones)</b>
Hora de inicio:		
Hora de finalización:		
Lugar:		
Menú general:		

<b>ENTRE COMIDAS (Medias nueves. Onces u otros)</b>	<b>ALIMENTOS (ingeridos en el menú)</b>	<b>CANTIDAD (tamaño de las porciones)</b>
Hora de inicio:		
Hora de finalización:		
Lugar:		
Menú general:		

<b>ENTRE COMIDAS (Medias nueves. Onces u otros)</b>	<b>ALIMENTOS (ingeridos en el menú)</b>	<b>CANTIDAD (tamaño de las porciones)</b>
Hora de inicio:		
Hora de finalización:		
Lugar:		
Menú general:		

<b>ENTRE COMIDAS (Medias nueves. Onces u otros)</b>	<b>ALIMENTOS (ingeridos en el menú)</b>	<b>CANTIDAD (tamaño de las porciones)</b>
Hora de inicio:		
Hora de finalización:		
Lugar:		
Menú general:		

## FRECUENCIA EN EL CONSUMO DE ALIMENTOS

**Señale cual es la frecuencia de estos alimentos, indicando cuantas veces los toma por semana**, en el tipo de producto especifique el alimento, por ejemplo si escogió leche diga si es semidescremada, deslactosada, si escogió queso si es doble crema, semidescremado, en verduras especifique si son crudas o cocinadas y adicionalmente si recuerda la marca, etc.

ALIMENTO	FRECUENCIA DE CONSUMO (Cuantas veces a la semana)	TIPO DE PRODUCTO (marca, forma de consumo)	CANTIDAD DE CADA UNA DE LAS TOMAS
Leche			
Yogurt			
Queso			
Otros Lácteos			
Carne de res			
Carne de cerdo			
Carne de pollo			
Pescado			
Huevos			
Salchichas			
Jamón			
Embutidos			
Zanahoria			
Brócoli			
Acelgas			
Lechuga			
Tomate			
Ahuyama			
Otras verduras			
Papaya			
Mango			
Fresa			
Mandarina			
Naranja			
Manzana			
Piña			
Pera			
Otras frutas			
Lenteja			
Frijol			
Arveja			
Garbanzo			
Otras legumbres			
Pan			
Arroz			
Empanada			



<b>VALORACIÓN INICIAL</b>			
		<b>PROYECTO DE INVESTIGACIÓN</b>	
		<b>TESIS DE MAESTRÍA EN FISIOLÓGIA</b>	
		<b>EFFECTOS DEL EJERCICIO AERÓBICO</b>	
		<b>LINA ENLAZANTE DE HORMONAS SEXUALES Y SENSIBILIDAD</b>	
		<b>FECHA:</b> _____	
<b>1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS</b>			
Nombre Com: _____			
N° identifica: _____		Edad: _____	
Fecha nacimiento: _____		Teléfono: _____	
Dirección: _____		EPS: _____	
<b>2. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS (Especifique la novedad y el tiempo de)</b>			
<b>Cardiaca</b>	_____		
<b>Endocrina</b>	_____		
<b>Ortoamur</b>	_____		
<b>Neurólógi</b>	_____		
<b>Nutriciona</b>	_____		
<b>Tóxicas</b>	_____		
<b>Quirúrgic</b>	_____		
<b>Traumáti.</b>	_____		
<b>Farmacol</b>	_____		
<b>Femador</b>	_____		
<b>Otras</b>	_____		
<b>3. ANTECEDENTES FAMILIARES (Mencione la patología y especifique la línea de proceden)</b>			
_____			
_____			
_____			
<b>4. MEDICACIÓN ACTUAL (Especifique el nombre del medicamento, su dosis y tiempo de)</b>			
_____			
_____			
_____			
<b>5. EXÁMEN MÉDICO GENERAL</b>			
FC _____	FR _____	PA _____	
REGIÓN/SISTEMA	NORMAL	ANORMAL	OBSERVACIONES
Cabeza y Cuello			
Ojos			
Orofaringe			
Tórax			
Cardiorrespiratoria			
Abdomen			
Genitourinaria			
Extremidades			
S. Ortoamurcular			
S. Nerviosa			
G.P.A.	FUP	CICLOS	
S. Endocrina			
Piel y Anexos			



## **ANEXO 7**

### **NORMAS DE BIOSEGURIDAD PARA EL MANEJO DE LIQUIDOS BIOLÓGICOS**

El riesgo de exposición laboral a infecciones causadas por diversos agentes, especialmente virus y bacterias, se ha convertido en una amenaza para los trabajadores de la salud que en su actividad deben manipular fluidos con riesgo biológico. Las infecciones emergentes y reemergentes (cólera tuberculosis, etc.), la tendencia creciente de la epidemia del SIDA y de otras infecciones transmitidas por vía sexual y sanguínea (hepatitis B y C), el deterioro de las condiciones sociales (pobreza y violencia) y la variedad e incremento de procedimientos, diagnósticos y terapéuticos, invasivos, explican el por qué de este riesgo biológico.

Existen por lo tanto precauciones universales que deben ser tenidas en cuenta cuando haya cualquier tipo de manipulación con fluidos corporales, en este caso, sangre. Tienen como propósito reducir la transmisión de patógenos sanguíneos y se aplican con todos los pacientes independiente del diagnostico y con todos los fluidos con riesgo biológico. Se refieren al:

- ✓ Uso de métodos de barrera para proteger la superficie corporal que vaya a exponerse al líquido infectante, en este procedimiento guantes.
- ✓ Lavado de las manos después del análisis de cada muestra. El uso de guantes no reemplaza el lavado de las manos.
- ✓ Cuidado en la realización de procedimientos, especialmente aquellos que se realizan con objetos cortopunzantes, para evitar accidentes percutáneos; no reencapuchar agujas, ni doblarlas antes de desecharlas; no comer ni fumar en los laboratorios o áreas de lavado de material.
- ✓ Acoger las políticas y lineamientos establecidos por la universidad, sobre el manejo de los desechos contaminados con fluidos de riesgo desde el punto donde se producen hasta la disposición en el área de lavado para el material desechable o el basurero institucional.

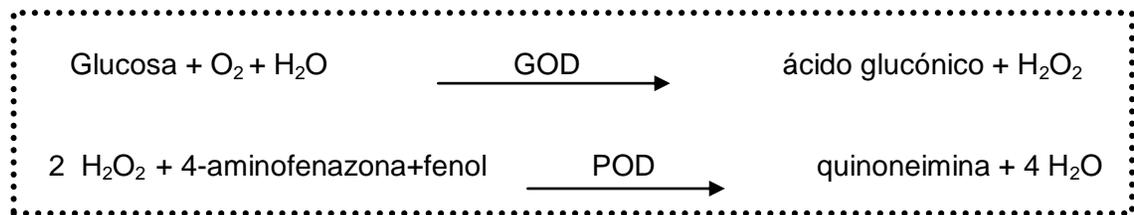
## ANEXO 8 ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE LA GLUCOSA

Los sueros almacenados a  $-80^{\circ}\text{C}$  se descongelaron y se procedió a desarrollar la determinación bioquímica de la glucosa por el método GOD-PAP Método con desproteínización (Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH).

### Método:

La glucosa se determina después de la oxidación enzimática en presencia de glucosa oxidasa. El peróxido de hidrógeno formado reacciona bajo la catálisis de la peroxidasa con fenol y 4-amino-fenazona produciendo un complejo rojo-violeta usando la quinoneimina como indicador.

### Principio de la reacción:



### Material:

Cada kit contiene:

- Reactivo Enzimático (RGT):
  - Buffer fosfato (pH 7,4) 0.1 mol/L
  - 4-aminofenazona 0.25 mmol/L
  - Fenol 0.75 mmol/L
  - Glucosa oxidasa >15 KU/L
  - Peroxidasa >1.5 KU/L
  
- Solución desproteínizante (DEPR):
  - Acetato de uranilo 1.6 g/L
  - Cloruro de sodio 9 g/L
  
- Glucosa Estándar (STD) 100 mg/dl

### Conservación y estabilidad:

DEPR y RGT están listos para usar. STD se diluye 1+10 con agua destilada. Los reactivos son estables hasta la fecha de caducidad cuando se almacenan de 2 – 8°C ó por 15 días cuando se almacenan de 15 – 25°C. Una vez abiertos debe evitarse la contaminación.

### Ensayo:

Longitud de onda: 500 nm  
Paso de luz 1 cm  
Temperatura 37°C/20-25°C  
Medición Frente a un blanco reactivo (1X serie)

### Procedimiento:

1. Se ajustó el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada
2. Se pipeteó en una cubeta:

Pipetear en las cubetas	STD	BLANCO	MUESTRA
STD diluído	100 µl	---	100 µl
Agua destilada	---	100 µl	---
RGT	2000 µl	2000 µl	2000 µl

3. Se mezcló e incubó por 5 minutos a 37°C
4. Finalmente se leyó la absorbancia del STD y la muestra frente al blanco de reactivo antes de 60 minutos.

### Cálculos:

$$C = 100 \times \frac{\text{Absorbancia de la muestra}}{\text{Absorbancia del STD}} \text{ [mg/dL]}$$

## ANEXO 9

### ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE LA INSULINA

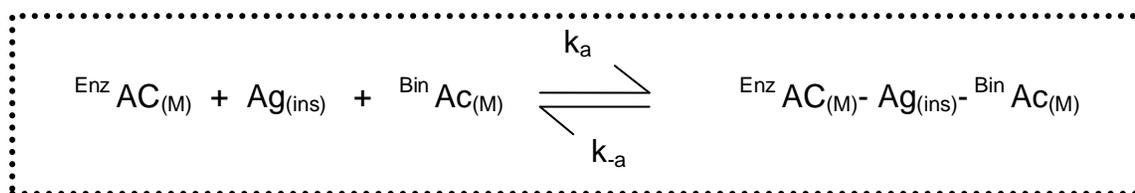
Los sueros almacenados a  $-80^{\circ}\text{C}$  se descongelaron y se procedió a desarrollar la determinación bioquímica de la insulina por la prueba Elisa en Microplacas de Insulina Monobind que permite la determinación cuantitativa de niveles de insulina en suero humano. (Monobind Inc).

#### Principio de la reacción:

#### ANÁLISIS INMUNOENZIMOMÉTRICO (Tipo 3)

Los reactivos esenciales para este tipo de análisis incluyen anticuerpos de alta afinidad y especificidad ( $\text{Ac}$ ) (enzima conjugada e inmovilizada) con diferentes y distintos reconocimientos de epítopes, **en exceso**, un antígeno nativo ( $\text{Ag}$ ). En este procedimiento la inmovilización toma lugar durante el análisis en la superficie del pozo de la microplaca a través de la interacción de estreptavidina revestida en los pozos y con el anticuerpo de insulina monoclonal marcado con biotina agregado exógenamente.

Después de la mezcla del anticuerpo monoclonal marcado con biotina, el anticuerpo marcado con enzima y un suero que contiene antígeno nativo, la reacción resultante entre el  $\text{Ag}$  y los anticuerpos sin competencia u obstáculo estérico, forman un complejo soluble en sándwich.



$\text{Bin AC}_{(M)}$ : anticuerpo monoclonal biotinizado (Cantidad excesiva)

$\text{Ag}_{(ins)}$ : antígeno nativo (Cantidad variable)

$\text{Enz AC}_{(M)}$ : anticuerpo monoclonal marcado con una enzima (cantidad excesiva)

$\text{Enz AC}_{(M)} - \text{Ag}_{(ins)} - \text{Bin AC}_{(M)}$ : complejo antígeno-anticuerpo

$k_a$ : Tasa Constante de Asociación

$k_{-a}$ : Tasa Constante de Disociación

Simultáneamente el complejo es depositado en los pozos a través de la alta reacción de afinidad de la estreptavidina y el anticuerpo marcado con biotina; después de que el equilibrio se logra, la fracción enlazada de anticuerpo es separada del antígeno no unido mediante decantación. La actividad enzimática de la fracción unida de anticuerpo es directamente proporcional a la concentración del antígeno nativo.

## Material:

Cada kit contiene:

- Calibradores de insulina **2,0 mL/vial (Liofilizados)**
  - Antígeno de insulina a niveles de 0(A), 5(B), 25(C), 50(D), 100(E) y 300(F)  $\mu$ IU/mL
- Reactivo enzimático de insulina **13 mL/vial**
  - x-insulina IgG purificada monoclonal de ratón marcada con una enzima, x-insulina IgG purificada monoclonal de ratón marcada con biotina en buffer, colorante y preservante.
- Placa recubierta con estreptavidina **96 pozos**
- Solución concentrada de lavado **20 mL**
  - Detergente de tampón salino
- Sustrato A **7 mL/vial**
  - Tetrametilbenzidina en buffer
- Sustrato B **7 mL/vial**
  - Peróxido de hidrógeno en buffer
- Solución Stop **8 mL/vial**
  - Ácido fuerte

## Conservación y estabilidad:

No use los reactivos fuera de la fecha de expiración, los reactivos una vez abiertos son estables durante 60 días cuando se almacenan de 2 – 8°C y dichos reactivos son para una única placa de 96 pozos.

## Preparación de Reactivos:

1. **Buffer para lavado:** Diluir el contenido del concentrado de lavado a 1000 mL con agua destilada o desionizada en un contenedor de almacenaje adecuado. Almacenar a temperatura ambiente de 20-27°C hasta por 60 días.
2. **Solución de Sustrato de Trabajo:** Vierta el contenido de la solución A en el vial de la solución B, mezclar y marcar respectivamente. Almacenar de 2-8°C.

## Procedimiento:

1. Se marcaron los pozos de la microplaca para cada calibrador, muestras de control y de las voluntarias para ser procesadas por duplicado.
2. Se pipeteó 0.050 mL del suero de referencia apropiado de muestra dentro de los pozos asignados.
3. Se adicionó 0.100 mL de Reactivo Enzimático de Insulina a cada pozo, cerca al fondo del micropozo.

4. Se agitó la microplaca ligeramente por 30 segundos para mezclar y se cubrió con una envoltura plástica.
5. Se incubó 120 minutos a temperatura ambiente (20-25°C).
6. Luego se descartaron los contenidos de la microplaca por decantación, se golpeo y secó la placa con papel absorbente
7. Se adicionó 0.300 mL de buffer de lavado, se volvió a decantar, golpear y secar; se repitió este paso hasta un total de tres lavados.
8. Se adicionó 0.100 mL de solución substrato de trabajo a todos los pozos. Teniendo precaución de no volver a agitar la microplaca.
9. Se incubó a temperatura ambiente por 15 minutos.
10. Se adicionó 0.050 mL de solución stop para cada pozo y se mezcló ligeramente por 20 segundos.
11. Finalmente se leyó la absorbancia de cada pozo a 630 nm con el Lector de Microelisa Stat Fax 303+ de Annar Diagnostica Import S.A.S. Los resultados se leyeron dentro de los 30 minutos después de haber adicionado la solución stop.

### **Cálculos:**

Una curva dosis respuesta fue usada para determinar las concentraciones de insulina en muestras desconocidas.

1. Se registró la absorbancia obtenida del lector de microelisa Stat Fax 303+.
2. Se graficó la absorbancia para cada referencia de suero duplicado versus la concentración de insulina correspondiente en  $\mu\text{IU/mL}$  sobre papel de gráfica lineal.
3. Se trazó la mejor curva fija a través de los puntos graficados.
4. Se localiza la absorbancia promedio de los duplicados para cada desconocido en el eje vertical y se encontró el punto de intersección de la curva y de esta forma se lee la concentración en el eje horizontal del gráfico.

## ANEXO 10

### ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE LA SHBG

Los sueros almacenados a  $-80^{\circ}\text{C}$  se descongelaron y se procedió a desarrollar la determinación bioquímica de la SHBG utilizando el método Elisa con el lector de microelisa Stat Fax 303+ con el kit KAPD2996 de DIAsource ImmunoAssays S.A, prueba exclusivamente para uso diagnóstico in vitro.

#### Principio de la reacción:

Un anticuerpo monoclonal específico para SHBG es inmovilizado en placas de micropozos, así mismo, otro anticuerpo monoclonal, también específico para SHBG, es conjugado con peroxidasa de rábano (HRP). La SHBG de la muestra se une a las placas. Luego de una etapa de lavado, se adiciona el conjugado HRP. Después de una segunda etapa de lavado, se adiciona el sustrato enzimático. La reacción enzimática es proporcional a la cantidad de SHBG en la muestra. La reacción culmina mediante la adición de solución de parada. La absorbancia se mide con un lector de placas.

#### Material:

Cada kit contiene:

- **96** Pozos Rompibles sobre una placa recubierta con anticuerpo SHBG monoclonal de ratón
- **80 mL** Buffer del ensayo.
- **0 a 4** Calibradores SHBG
- **1** Control
- **14 mL** Conjugado Enzimático. Conjugado anticuerpo SHBG monoclonal de ratón con peroxidasa de rábano picante.
- **25 mL** Solución de lavado
- **14 mL** Solución Sustrato TMB ( $\text{H}_2\text{O}_2/\text{TMB}$ )
- **14 mL** Solución de parada ( $0.25\text{ M H}_2\text{SO}_4$ )

#### Conservación y estabilidad:

No use los reactivos fuera de la fecha de expiración, proteja la placa del aire, luz fuerte o luz solar directa durante el procedimiento de la prueba, los valores de absorbancia son estables por 60 minutos y los lectores de placa miden absorbancia verticalmente, por eso no tocar el fondo de los pozos.

#### Preparación de Reactivos:

1. **Calibradores, controles, muestras:** Diluir los controladores, controles y muestras 1:20 con buffer del ensayo.

2. **Solución de Lavado:** Diluya el concentrado en 975 mL de agua destilada.

### **Procedimiento:**

*Se permitió que todos los reactivos alcancen temperatura ambiente antes de usarlos.*

1. Se marcaron los pozos a ser usados sobre la placa.
2. Se pipeteó 100  $\mu$ l del buffer del ensayo dentro de cada pozo.
3. Se pipeteó 25  $\mu$ l de calibradores diluidos, el control y las muestras de suero dentro de los pozos apropiados y se agito la placa por 5 segundos.
4. Se cubrió la placa e incubo por 30 minutos a temperatura ambiente.
5. Se aspiraron y lavaron los pozos 3 veces con 300  $\mu$ l de solución de lavado.
6. Se pipeteó 100  $\mu$ l de conjugado enzimático dentro de los pozos.
7. Se cubrió la placa e incubo por 15 minutos a temperatura ambiente.
8. Se lavaron los pozos como el paso 5.
9. A intervalos de tiempo adiciones de 100  $\mu$ l de solución sustrato TMB dentro de cada pozo.
10. Se cubrió la placa e incubó por 12 minutos a temperatura ambiente (20-25°C).
11. Se detuvo la reacción adicionando 100  $\mu$ l de solución de parada dentro de cada pozo a intervalos de tiempo iguales al paso 9. Se agito la placa suavemente para mezclar las soluciones.
12. Por último se mide la absorbancia a 450 nm usando el Stat Fax 303+ entre 5 y 30 minutos después de detener la reacción del sustrato.

### **Cálculos:**

1. Se calculó la absorbancia media de cada duplicado.
2. Posteriormente se resta el valor de la absorbancia del calibrador cero de la absorbancia media de los calibradores, controles y muestras.
3. Se trazó la curva de calibración en papel gráfico log-log marcando los valores de absorbancia de calibradores contra las concentraciones de SHBG apropiadas.
4. Finalmente se halló las concentraciones de SHBG para el control y la muestra.





**ANEXO 13**  
**VALORACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS**

<b>FECHA</b>	<b>HORA</b>	<b>NOMBRE COMPLETO</b>	<b>DESCRIPCIÓN DEL EVENTO</b>	<b>ANÁLISIS EVENTO</b>	<b>CONDUCTA A SEGUIR</b>	<b>FIRMA</b>