



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Variables de obesidad patológica en una cohorte de jóvenes obesos

Alvaro Javier Burgos Cárdenas

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia
2016

Variables de obesidad patológica en una cohorte de jóvenes obesos

Alvaro Javier Burgos Cárdenas

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna

Director:

Ph.D. Jorge Eduardo Caminos Pinzón

Línea de Investigación:

Endocrinología y nutrición básica

Grupo de Investigación:

Endocrinología y nutrición básica

A1 Colciencias

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2016

*A mis padres y a mi hermana que han estado
ahí para mí.*

Lo difícil es hacerlo fácil.

Steve Jobs

Agradecimientos

Al profesor Jorge Eduardo Camino, Director del departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, por ser mi tutor para llevar a cabo este trabajo y permitirme participar del proyecto maestro “Identificación de Potenciales Blancos Terapéuticos para la Obesidad Humana Mediante el Análisis del Transcriptoma de Estómago e Hígado de Rata”.

A Colciencias por la financiación del proyecto maestro “Identificación de Potenciales Blancos Terapéuticos para la Obesidad Humana Mediante el Análisis del Transcriptoma de Estómago e Hígado de Rata” en la convocatoria 657-2014 con el código 110165740394 y del cual hace parte este trabajo.

A mi padre, Alvaro Javier Burgos Arcos, por su paciencia y enseñanzas en la realización de este trabajo

Resumen

Introducción: En el 2010 se presentaron 4 millones de muertes asociadas a la obesidad. Dentro de las bases fisiopatológicas de la obesidad se encuentran el desarrollo de resistencia a la insulina (RI) y el síndrome metabólico (SM). Sin embargo, los criterios diagnósticos del SM se manifiestan tardíamente, por lo que existe un sub grupo de pacientes que, a pesar de tener RI no son diagnosticados con SM. Por lo tanto, se podría realizar un diagnóstico temprano de obesidad patológica al determinar la RI. Es por eso que se realiza este estudio, con el fin de proponer un modelo de RI en jóvenes obesos no diabéticos a partir de características antropométricas, bioquímicas y hormonales.

Métodos: Estudio transversal en hombres obesos no diabéticos ($BMI > 30 \text{ Kg/m}^2$) ($n= 64$) y hombres no obesos ($BMI < 25 \text{ Kg/m}^2$) ($n=72$), con edades entre los 18 a los 30 años de edad. Se les determinó un test de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) y se les midió insulina y glucosa. Adicionalmente, en suero en ayunas, se analizó: Triglicéridos, proteína C reactiva (PCR), colesterol HDL, LDL, colesterol total, adiponéctina, leptina, testosterona libre y total. A todos los individuos se les realizó Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) y variables antropométricas. Con los índices HOMA o Matsuda, se determinó la RI a la cual se le ajustó un modelo logístico tomando como independientes las variables medidas en el estudio. La selección del modelo se hizo con el criterio de información de Akaike (AIC) y se evalúa la bondad de ajuste del mismo usando la curva ROC. Los pacientes no tenían antecedentes patológicos ni consumían medicamentos.

Resultados: Los pacientes obesos tuvieron índices significativamente mayores de HOMA (5.29 vs 1.55 $p < 0.001$) e índices menores de Matsuda (1.96 vs 7.12 $p < 0.001$) con respecto a los individuos sanos. El modelo que mejor se ajustó para RI incluye las variables: porcentaje de grasa androide, grasa total, triglicéridos, testosterona total y adiponéctina. Adicionalmente, se ajustó un segundo modelo sin la inclusión de las variables adiponéctina, leptina y porcentajes de grasa, así: triglicéridos, PCR y BMI. La curva ROC, teniendo como estándar el índice de HOMA o Matsuma, tuvo un área bajo la curva de 93.4% y de 95.6% respectivamente para los dos modelos.

Conclusiones: En la cohorte de jóvenes fue posible predecir la RI con el modelo que incluye las variables: porcentaje de grasa androide, porcentaje de grasa total, triglicéridos, testosterona total y adiponéctina. Por otro lado, con las variables clínicamente asequibles se puede predecir la RI con triglicéridos, PCR y BMI.

Palabras clave: Obesidad, Síndrome Metabólico, Adulto Joven, Diabetes mellitus tipo 2, Resistencia a la insulina.

Abstract

Introduction: In 2010, there were 4 million deaths associated with obesity. Insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MS) are its pathophysiological bases. However, the MS diagnostic criteria have a late manifestation, so there is a subgroup of patients who, despite having IR, are not diagnosed with MS. Therefore, upon discovering IR, we propose that an early diagnosis of pathological obesity could be made. In this study, we developed an IR model in non-diabetic obese young men based on anthropometric, biochemical and hormonal characteristics. **Methods:** This is a cross-sectional study of non-diabetic obese men (BMI > 30 kg / m²) (n = 64) and non-obese men (BMI < 25 kg / m²) (n = 72), aged 18-30 years age. They were given an oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin and glucose levels were measured. In addition, serum triglycerides, C-reactive protein (CRP), HDL cholesterol, LDL, total cholesterol, adiponectin, leptin, free and total testosterone were analyzed. Individuals were subjected to Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) and anthropometric variables. With HOMA or Matsuda indexes, the IR was determined to which a logistic model was adjusted analyzing the variables measured in the study as independent. The selection of the model was done with the Akaike information criterion (AIC) and the goodness-of-fit of the model was evaluated using the ROC curve. Patients had no previous medical history or medication use.

Results: Obese patients had significantly higher rates of HOMA (5.29 vs 1.55 p < 0.001) and lower rates of Matsuda (1.96 vs 7.12 p < 0.001), compared to healthy subjects. The variables for the best fit model of insulin resistance included: android fat percentage, total fat, triglycerides, total testosterone, and adiponectin. Additionally, a second model was adjusted without the inclusion of adiponectin, leptin and fat percentage and utilized: triglycerides, CRP and BMI. The ROC curve based on the Matsuda and HOMA index had an area under the curve of 93.4% and 95.6% respectively for the two models.

Conclusions: In this cohort, it was possible to predict IR with the IR model including the variables android fat percentage, total fat percentage, triglycerides, total testosterone and adiponectin. On the other hand, with clinically feasible variables, IR can be predicted with triglycerides, CRP and BMI.

Keywords: Insulin resistance, Obesity, Diabetes Mellitus, Metabolic syndrome, Young adult.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XIV
Lista de ecuaciones	XV
Lista de Símbolos y abreviaturas	XVI
Introducción	1
1. Justificación	3
2. Objetivos	5
2.1 Objetivo general.....	5
2.2 Objetivos específicos.....	5
3. Metodología	7
3.1 Características de los Individuos participantes del estudio: Pacientes obesos y no obesos	7
3.2 Evaluación clínica y antropométrica.....	7
3.3 Medición de variables bioquímicas y determinación de resistencia a la insulina.....	8
3.4 Medición de variables hormonales.....	8
3.5 Medición de variables inflamatorias	8
3.6 Análisis estadístico	9
4. Marco teórico	11
4.1 Definición de obesidad.....	11
4.2 Epidemiología de la obesidad.....	12
4.2.1 Prevalencia de la obesidad	12
4.2.2 Factores de riesgo	12
4.2.3 Factores genéticos de la obesidad	13
4.2.4 Factores epigenéticos	14
4.2.5 Factores ambientales.....	14
4.3 Obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico	14
4.3.1 Resistencia a la insulina.....	15
4.3.2 Síndrome metabólico	16
4.3.3 Diagnóstico de la RI	17

5. Resultados	21
5.1 Características generales, antropométricas, bioquímicas e inflamatorias de la población	21
5.2 Prevalencia de SM y RI	25
5.3 Modelamiento del índice predictivo.....	26
5.3.1 Modelo académico.....	26
5.3.2 Modelo académico: Análisis por curva de Característica Operativa del Receptor (ROC).....	27
27	
5.3.3 Modelo clínico.....	27
5.3.4 Modelo clínico: Análisis por curva de Característica Operativa del Receptor (ROC).....	28
6. Discusión y conclusiones	29
6.1 Discusión.....	29
6.2 Conclusiones.....	32
A. Anexo: Criterio de AIC para selección del modelo académico.....	35
B. Anexo: Criterio de AIC para selección del modelo Clínico	37
Bibliografía	39

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1.....	22
Figura 2.....	23
Figura 3.....	24
Figura 4.....	24
Figura 5.....	25
Figura 6.....	27
Figura 7.....	28

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1.....	16
Tabla 2.....	21

Lista de ecuaciones**Pág.**

Ecuación 1..	18
Ecuación 2..	18
Ecuación 3..	26
Ecuación 4..	28

Lista de Símbolos y abreviaturas

AIC	Criterio de información de Akaike
ATP III	Panel de Expertos en Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos
CART	Transcrito relacionado con la metaafetamina y la cocaína
CV	Coefficientes de variación
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
FID	Federación Internacional de Diabetes
Go	Glucosa basal
Gp	Glucosa promedio
HDL	High density lipoprotein
IMC	Índice de masa corporal
Io	Insulina basal
Ip	Insulina promedio
SM	Síndrome metabólico
IRS	Sustrato para el receptor de la insulina
LDL	Low density lipoprotein
MOBPN	Metabólicamente obesos con peso normal
RI	Resistencia a la insulina
HOMA	Homoeostasis Model Assessment
PCR	Proteína C Reactiva
POMC	Proopiomelanocortina
PTOG	Prueba de tolerancia oral a la glucosa
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RI	Resistencia a la insulina
ROC	Característica Operativa del Receptor

Introducción

La obesidad es definida como un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 (1). Se ha asociado a desenlaces cardiovasculares adversos, mayor incidencia de neoplasias y aumento de la mortalidad general (2). Sin embargo, existen fenotipos de obesidad no asociados con el desarrollo de patologías cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)(3).

Por lo anterior, se clasifica la obesidad en no patológica y patológica. La principal característica bioquímica de la obesidad patológica es la resistencia a la insulina (RI), el desarrollo de síndrome metabólico (SM) y las enfermedades cardiovasculares (4). Actualmente la evaluación del paciente obeso se basa en la búsqueda activa de marcadores de ese síndrome, determinados por las tres definiciones actuales pautadas por la Federación Internacional de Diabetes (FID) y el Panel de Expertos en Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos (ATP III) (5–7).

El desarrollo de SM aumenta la probabilidad de mortalidad cardiovascular y diabetes mellitus y el establecimiento de esta condición a una edad temprana favorece aún más el desarrollo de desenlaces patológicos (8). A pesar de ello el diagnóstico, utilizando las definiciones actuales, en población joven parecen no ser las adecuadas, además las características de dicho síndrome como la hipertrigliceridemia, la alteración de la glucemia en ayunas y la obesidad central están estrechamente relacionadas con la RI (8–13).

La RI favorece el aumento de la adiposidad visceral y la producción de citoquinas inflamatorias y ácidos grasos libres por este tejido. En el músculo, favorece la acumulación de grasa ectópica y la sensibilidad a la insulina disminuida contribuye a la hiperinsulinemia y a la falla de la célula beta del páncreas(14).

Se han desarrollado varios métodos para determinar la RI en estados de ayuno y pos prandiales, el estándar para la medición total de la resistencia a la insulina se considera el clamp insulina-glucosa, pero dados los riesgos y la complejidad de las mediciones es un método que no se utiliza en la práctica clínica(15). Modelos matemáticos como el homoeostasis model assessment (HOMA) o el Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI), permiten determinar con una sola toma pre prandial de insulina y glucosa un

índice que se correlaciona con el clamp insulina glucosa, y, miden la RI a nivel hepático. Adicionalmente existen modelos que valoran la RI, tanto en ayunas como en estado pos prandial, los cuales se relacionan con la RI en el hígado y en el músculo. La RI muscular es un estado previo a la RI en el hígado y al desarrollo de adiposidad visceral en los pacientes con obesidad patológica(14,16–18).

Por lo anterior se realizó un estudio observacional de corte transversal para llevar a cabo un modelo predictivo de resistencia a la insulina en una cohorte de jóvenes obesos y no obesos sin antecedentes de DM2 o cualquier otra patología crónica metabólica.

1. Justificación

A nivel mundial la prevalencia de síndrome metabólico y obesidad en la población joven, ha aumentado en los últimos años (10,19) actualmente la obesidad, el SM y la DM2 son una epidemia global. Se considera que la prevalencia mundial de SM en adultos puede alcanzar hasta el 84% en algunas regiones (20). Para el 2014 el 13% de la población mundial adulta era obesa, mientras que en Colombia la prevalencia era del 21% (21). Adicionalmente, la prevalencia mundial de la DM2 en el 2011 era del 6.4%, y se predice que para el año 2030 aumentará en un 73% en los países en vías de desarrollo (22). Además el impacto en el presupuesto en salud a nivel mundial para atender estas entidades y sus complicaciones corresponde a aproximadamente a una quinta parte de los costos totales (22). En Colombia la atención de enfermedades cardiovasculares para el 2015 representó un gasto de 6.4 trillones de pesos colombianos y son la principal causa de muerte (23,24).

El síndrome metabólico, es una asociación de factores fisiológicos, clínicos, metabólicos y bioquímicos interrelacionados, que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular, la incidencia de DM2, y la mortalidad (20). En la mayoría de los casos el SM se relaciona con la presencia de obesidad central y la (RI), las cuales se desarrollan por dietas hipercalóricas, sedentarismo y predisposición genética y epigenética (25).

La obesidad puede ser clasificada en dos fenotipos de acuerdo a sus características metabólicas patológicas: pacientes metabólicamente sanos y no sanos (26). Esta clasificación se realiza tradicionalmente de acuerdo a la presencia de enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico asociado o fenómenos de resistencia a la insulina (3). Existen, así pues, diferencias en el pronóstico de estas dos entidades: los obesos metabólicamente sanos tienen menor riesgo cardiovascular, a diferencia de los pacientes con obesidad patológica, quienes presentan riesgo cardiovascular aumentado (27,28).

El diagnóstico tardío y las intervenciones terapéuticas aplazadas favorecen la aparición de complicaciones cardiovasculares y metabólicas irreversibles; es por ello que en los pacientes jóvenes, es de importancia el diagnóstico y tratamiento temprano con el fin de prevenir morbimortalidad en escenarios futuros (29).

El diagnóstico de síndrome metabólico es heterogéneo y la prevalencia de la enfermedad varía de acuerdo a los criterios utilizados. Por otro lado, factores sociodemográficos como

etnia, edad y sexo de la población están relacionados con la presencia del síndrome. (29,30)

Los biomarcadores hormonales como la adiponéctina, la leptina y la relación adiponéctina total/leptina han mostrado una adecuada correlación con las diferentes variables que componen el SM, la RI, el riesgo cardiovascular y el desarrollo de DM2 independiente de la obesidad (31–34). Algunas de estas mediciones no están disponibles en todos los centros debido a su alto costo, y por tanto, no son el examen de elección. Por otro lado, el diagnóstico de resistencia a la insulina se realiza con mediciones preprandiales (15). Las mediciones preprandiales se correlacionan con la acción de la insulina a nivel hepático y no con la resistencia a nivel muscular. La resistencia a nivel muscular es un proceso más temprano en la patogénesis de la DM2 inducida por la obesidad (17).

Estudios realizados en poblaciones jóvenes muestran que el diagnóstico de síndrome metabólico es variable en el tiempo. Raitakari y cols, evidenciaron que sólo alrededor del 25% de los individuos diagnosticados -en el intervalo de tiempo del estudio-, cumplían de forma constante los tres criterios diagnósticos (35). Así pues, se hace pertinente una definición más precisa de la enfermedad para este tipo de población (12).

En la presente propuesta se plantea la necesidad de realizar un estudio observacional de corte transversal para realizar un modelo predictivo de RI de acuerdo a diferentes variables antropométricas, inflamatorias y bioquímicas, que permitan realizar de manera temprana el diagnóstico de obesidad patológica y síndrome metabólico, y así impactar en las medidas terapéuticas tempranas necesarias para la prevención de eventos cardiovasculares futuros.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Desarrollar un modelo predictivo del síndrome de insulinoresistencia en un grupo de jóvenes, en función de marcadores hormonales, bioquímicos, inflamatorios y antropométricos.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar las características generales de la población en estudio.
- Medir la antropometría, los niveles de marcadores hormonales, bioquímicos e inflamatorios en los individuos del estudio.
- Determinar el modelo de mejor ajuste para la predicción del síndrome de insulinoresistencia.

3. Metodología

3.1 Características de los Individuos participantes del estudio: Pacientes obesos y no obesos

El grupo de pacientes del presente estudio estuvo conformado por un total de 134 individuos, recolectados por conveniencia. Fueron distribuidos en dos grupos así: 62 jóvenes con peso normal (IMC 22.13 +/- 1.85 kg/m² y de 24.68 +/- 3.56 años de edad) y un segundo grupo de 72 individuos obesos no diabéticos (IMC 38.54 +/-4.57 kg/m² y de 24.12 +/- 3.96 años de edad).

En el presente estudio la obesidad fue definida como IMC > 30 kg/m², de acuerdo a la organización mundial de la salud y a la clasificación de la alianza internacional de obesidad (36). El SM fue diagnosticado de acuerdo a los criterios del “ATP III”, en los cuales se considera que un individuo cursa con síndrome metabólico cuando tiene 3 de las siguientes características (8,37,38):

- Colesterol de HDL por debajo de 40 mg/dl
- Triglicéridos mayores 150 mg/dl
- Glucosa en ayunas mayor a 110 mg/dl
- Perímetro abdominal mayor a 88 cm
- Presión arterial por encima de 130/90 mm/Hg

Se consideró excluir sujetos diagnosticados con DM2, enfermedades crónicas y agudas y sujetos que utilicen medicamentos u otras hormonas en los últimos 12 meses.

3.2 Evaluación clínica y antropométrica

La evaluación clínica y antropométrica fue realizada por personal Médico y Nutricionista, quienes examinaron a todos los individuos participantes, peso en kilogramos, talla y perímetro abdominal en centímetros y se registraron en la historia clínica antecedentes médicos, familiares, hábitos de actividad física, registro de signos vitales medido con esfigmomanómetro, Welch Allyn. La composición corporal se realizó por densitometría

corporal total (DPX-L; Lunar Radiation, Madison, WI.). Se midió masa magra y grasa corporal total, de esta última se determinó la distribución en androide, ginecoide, extremidades y tronco.

3.3 Medición de variables bioquímicas y determinación de resistencia a la insulina

Todos los sujetos recibieron una solución oral de glucosa de 75 g/300 ml a las 7 de la mañana posterior a ayuno nocturno. Las muestras de sangre fueron extraídas a 0, 30, 60, 120 minutos durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Las muestras fueron separadas por centrifugación a 1000 g por 15 minutos y almacenadas a -80°C hasta el análisis. Triglicéridos, Colesterol total, HDL, LDL, y glucosa fueron medidas con el kit comercial del Spinreact. La insulina fue medida por medio de electroquimioluminiscencia con el Kit comercial de Roche Elecsys, Roche. El modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR), fue calculado en todos los sujetos como describió Matthews y el índice de Matsuda fue calculado en todos los sujetos (39,40). Se determinó un sujeto como resistente a la insulina todo aquel que tuviera un índice de HOMA-IR por encima de 3.1 o un índice Matsuda por debajo de 2.5 (39,41,42). Adicionalmente, se considero que todo paciente con un cociente HOMA-IR y Matsuda por encima de 1.24 era insulino resistente.

3.4 Medición de variables hormonales

La concentración de leptina en el suero humano fue medida con el kit ELISA comercialmente disponible (Numero de catalogo KAC 2281- Thermo Fisher Scientific Inc) con coeficientes de variación intra e inter ensayo (CV), de menos 3.9% y 5.3% respectivamente. Los niveles de adiponectina humana fueron medidos con el ELISA KIT, comercialmente disponible (Numero de catalogo KHP 0041- Thermo Fisher Scientific Inc). Los CV intra e inter ensayo (CV), fueron de 3.8% y 5.5% respectivamente. Todas las muestras fueron analizadas en duplicado, y el valor promedio de las dos mediciones fue reportado.

Adicionalmente la testosterona libre y total fue medida a través del kit de medición de testosterona humano Testo RIA-CT .

3.5 Medición de variables inflamatorias

La (PCR) fue medida usando el kit por turbidimetria de acuerdo al protocolo aportado por *Spinreact*.

3.6 Análisis estadístico

Se realizó un estudio transversal, observacional y de corte predictivo. Las variables cuantitativas se presentaron con medias e intervalos de confianza del 95% o medianas y rangos intercuartílicos dependiendo de su distribución de acuerdo a la prueba de Shapiro-Wilk. Para determinar el valor de p , se utilizó la prueba de t de Student, si las variables eran de distribución normal, por el contrario, si eran de distribución no normal se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Se estableció un modelo predictivo para insulinoresistencia (teniendo en cuenta el punto de corte de HOMA en 3,1 y Matsuda < 2,5 y Homa/Matsuda mayor a 1.24) (15) en función de las variables de composición corporal al examen físico, antropometría, densitometría, laboratorios del perfil hepático y hormonal.

Se utilizó un modelo de regresión logística utilizando las variables:

- Triglicéridos
- Colesterol HDL
- PCR
- Testosterona total
- Testosterona libre
- Grasa androide
- Leptina
- Adiponéctina
- IMC
- Perímetro abdominal

La selección del modelo se hizo con el criterio de información de Akaike (AIC) que permite estimar los coeficientes de un modelo de regresión, o para estimar los parámetros de una distribución de probabilidad en cualquier distribución de datos. Se utilizó esta evaluación de modelo de regresión logística debido a que la variable dependiente era discreta y binomial (el individuo era resistente o no resistente a la insulina). Como requisito, todos los modelos evaluados para RI fueron construidos a través de una muestra estática determinada por todas las variables del estudio. Posteriormente, para escoger el modelo mejor ajustado, se tomaba aquel que tuviera el menor AIC. Las diferencias del valor de AIC comparaban cual era el modelo mejor ajustado hasta encontrar el valor mínimo. Dicho proceso se puede ver en el anexo A y B para el modelo académico y el clínico

respectivamente. La regresión para la selección de las variables se hizo tanto de adelante hacia atrás como de atrás hacia adelante.

Para evaluar el ajuste del modelo se realizó un análisis por curva de Característica Operativa del Receptor (ROC) y se determinó el área bajo la curva, sensibilidad y especificidad para cada uno de los modelos. Para el análisis estadístico los datos fueron importados al software estadístico R studio

El comité de ética de la Universidad Nacional de Colombia aprobó el protocolo de este estudio. Los procedimientos fueron claramente explicados y todos los participantes del estudio, dieron su consentimiento informado, antes de la participación.

4. Marco teórico

4.1 Definición de obesidad

La obesidad se define como un peso excesivo para una determinada altura. En adultos se utiliza, para su definición y clasificación, el IMC, el cual es igual al cociente entre el peso en kilogramos, sobre el cuadrado de la altura en metros (43).

La OMS utiliza un IMC mayor a 25 para catalogar a una persona en sobre peso y por encima de 30 para definir obesidad (36). Actualmente se reconocen tres grados de obesidad:

- Obesidad grado I (IMC 30-34.9)
- Obesidad grado II (IMC 35-39.9)
- Obesidad grado III (IMC >40)

Son puntos de corte arbitrarios planteados por la OMS en relación a mortalidad de cualquier causa. Sin embargo, la definición actual toma la obesidad como una enfermedad producto de la acumulación de grasa y le resta importancia a la clasificación por el IMC (44).

Existe otro grupo de individuos que comparte características metabólicas de las personas obesas como: RI, acumulación de grasa visceral, síndrome metabólico y aumento de la mortalidad cardiovascular. A estos individuos se los denomina como metabólicamente obesos con peso normal (MOBPN). Los individuos MOBPN tienen un IMC normal, sin embargo tienen mayores niveles de grasa total y visceral, además presentan 4 veces más riesgo de desarrollar SM y niveles más altos de HOMA (45).

Por otro lado, se ha encontrado un grupo de obesos que no presentan alteraciones metabólicas, no cumplen la definición de síndrome metabólico y no presentan mayor mortalidad cardiovascular que la población general. Este fenotipo de obesidad no patológica o sana, está relacionado con bajos depósitos de adiposidad visceral (3,4).

Por lo anterior, se están realizando esfuerzos para definir la obesidad como un estado metabólico de resistencia a la insulina, meta inflamación y adiposidad visceral, más que una alteración en la masa corporal.

4.2 Epidemiología de la obesidad

4.2.1 Prevalencia de la obesidad

En el mundo, para el año 2015, hay más de 600 millones de personas con obesidad. Se estima que más del 50% de la población es obesa o tiene sobre peso. La prevalencia de la obesidad va en aumento en los países en vías de desarrollo, mientras que en los países desarrollados se ha estabilizado. Sin embargo, en estos últimos la obesidad infantil sigue en aumento (2).

En los Estados Unidos, el 35% de la población tenía obesidad para el 2010 (1). Al analizar los datos de acuerdo al origen étnico y el estado socio económico la prevalencia de la obesidad es mayor entre los hispanos, los afro americanos y las personas con menores recursos económicos. Al igual que en los Estados Unidos, México tiene una de las tasas más altas de obesidad, casi el 38% de la población tiene un IMC mayor a 30. A partir del año 2000, se ha encontrado un aumento del 75% en la prevalencia de obesidad grado III (43).

En Europa la prevalencia de la obesidad aumento discretamente entre el año 1992 y 2004 y paso de un 14 a 17%. Actualmente existe una tendencia hacia el aumento en la prevalencia, por lo que, en los próximos años, si no se toman medidas de prevención, la tercera parte de la población europea podría ser obesa(46).

En Colombia la prevalencia de la obesidad en adultos va en aumento. Para el año 2005 había una prevalencia del 13% y para el 2016 del 16%. El incremento ocurrió en personas mayores de 45 años, mientras que en los jóvenes la prevalencia se ha mantenido estable. La obesidad es frecuente en el área urbana y en la población femenina y se asocia a un bajo ingreso económico(2,23,24).

4.2.2 Factores de riesgo

La obesidad es una enfermedad multifactorial y se ha relacionado con variables genéticas, epigenéticas, psicológicas y medio ambientales. Esta patología ha estado presente desde el inicio de la humanidad, sin embargo, ciertos factores, como la falta de actividad física y las dietas hipercalóricas, la han convertido en una pandemia mundial(25).

Desde comienzos del siglo XX han ocurrido cambios en las condiciones de vida que han facilitado el desarrollo de la obesidad. La aparición de la industria automotriz; el fácil alcance a productos ricos en calorías y bajos de nutrientes; y la urbanización de las ciudades, generan un balance energético positivo, con su consecuente almacenamiento de grasa en las personas(3,25).

4.2.3 Factores genéticos de la obesidad

Contrario a lo anterior no todos los individuos expuestos en ambientes obesigenicos terminan obesos. Actualmente, hay descritos más de 60 genes relacionados con la acumulación de grasa(43,47).

Con el desarrollo del proyecto del genoma humano y los avances en genética, se ha logrado encontrar explicación para la gran mayoría de los síndromes de obesidad monogénicos. No obstante, la mayoría de genes implicados en las formas comunes de obesidad no han sido esclarecidos del todo (48).

La leptina una hormona secretada por los adipocitos, tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y a nivel del hipotálamo, controla la saciedad y la ingesta de alimentos. Lo anterior, es mediado por la secreción de la Propiomelanocortina (POMC) y el transcrito relacionado con la metanfetamina y la cocaína (CART) los cuales son anorexigénicos(49).

Mutaciones en la vía de la leptina y POMC, están relacionados con el desarrollo de síndromes monogénicos de obesidad, los cuales se manifiestan desde etapas tempranas de la vida. La característica clínica más frecuente en los pacientes con deficiencia de leptina es la ganancia de peso acelerada durante los primeros meses de vida. Además, de del sobrepeso estos pacientes presentan hiperinsulinemia, esteatosis hepática e hipogonadismo hipogonadotrópico. Adicionalmente, existen síndromes congénitos, con alteraciones orgánicas múltiples, que se asociación a obesidad. El síndrome de Prader Willis es una asociación entre obesidad, retraso mental e hipotonía. Se debe a la pérdida de la región 15q11.2-q13 en el alelo paterno (50).

En cuanto, a los más de 60 genes implicados en el desarrollo de las formas comunes de obesidad, solo 32 son representativos. Se cree que estos 32 genes generan una diferencia de menos del 1.5% del total de la variación del peso entre los individuos. Aunque, estudios previos en gemelos homocigotos mostraron que la genética era responsable de casi un 60% de las variaciones del IMC, por lo que actualmente el valor de la genética en el desarrollo de la obesidad es incierto (50)..

Se han encontrado que 115 locus están implicados en el desarrollo de la obesidad, y a excepción del cromosoma Y, todos los cromosomas contienen secuencias relacionadas con la obesidad. Las variantes alélicas sobre el gen FTO, aumenta la probabilidad de acumulación de grasa en los individuos portadores. Se ha determinado que la variante rs9939609 aumenta el riesgo en 23% por cada alelo mutado. Sin embargo, dicho riesgo puede ser modificado por la dieta (50).

4.2.4 Factores epigenéticos

La epigenética puede representar el mecanismo faltante para explicar las diferencias entre individuos, expuestos al mismo ambiente, para el desarrollo de obesidad. Se ha planteado que desde el periodo de vida intrauterino, ocurren cambios a nivel de la expresión genética que favorecen el desarrollo de la obesidad en la vida adulta.

Adicionalmente, existen estudios prospectivos que muestran que dietas hipocalóricas en el vida prenatal se asocian al desarrollo de obesidad en la vida adulta. Por ejemplo, un estudio realizado en una cohorte de personas nacidas durante el periodo de la segunda guerra mundial en Holanda, sometidas a dietas hipocalóricas durante el periodo prenatal y la infancia, mostraron cambios en el patrón de acetilación de histonas en genes relacionados con el metabolismo y la acumulación de grasa. Dentro de los más probables patrones de metilación alterados que favorecen la obesidad se encuentran: PGC1A, HIF3A, ABCG1, CPT1A y RXRA.

4.2.5 Factores ambientales

La obesidad resulta de un desequilibrio energético en el que las calorías consumidas son mayores que las gastadas, lo que resulta en acumulación de grasa. Actualmente, hay mayor facilidad para consumir alimentos hipercalóricos y los avances tecnológicos favorecen el consumo de cualquier tipo de alimentos durante todo el año. Así mismo, en los últimos años el consumo de bebidas azucaradas ha aumentado en un 30%. Además, se ha planteado la existencia de sustancia obesogénicas, las cuales, a pesar de no tener alto contenido de calorías, favorecen la ganancia de tejido adiposo por mecanismos intracelulares de diferenciación celular.

Por otro lado, los cambios en el estilo de vida como la disminución de la actividad física, la facilidad para la utilización de medios de transporte y los horarios laborales actuales favorecen el sedentarismo. Se cree que la actividad física es uno de los principales factores que determinan el balance energético.

Actualmente, se considera que la obesidad se comporta como una enfermedad transmisible. Un estudio realizado demostró que la obesidad puede diseminarse a través de la interacción social con otros individuos por medio de un efecto conocido como redes sociales. Dentro de los mecanismos planteados que explican este fenómeno se encuentra la tolerancia al sobre peso, el imitar hábitos como el cigarrillo, el sedentarismo y las dietas hipocalóricas.

4.3 Obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico

Obesidad se encuentra asociada a un incremento de presentar muerte prematura, debido al aumento en el riesgo de desarrollar DM2, hipertensión, enfermedad coronaria,

enfermedad cerebro vascular y cáncer. Los eventos adversos de la obesidad pueden, en cierta medida, ser explicados por la relación con la resistencia a la insulina (51).

La RI es una condición donde la toma de la glucosa, mediada por insulina, en la célula esta disminuida. Esta es producida por una falla en la vía de señalización de la insulina. Los mecanismos que favorecen la RI en la obesidad son múltiples, entre ellos se encuentran la inflamación y la disfunción mitocondrial. La inflamación producida por la obesidad se considera como un proceso de bajo grado, sin manifestaciones clínicas evidentes, pero si con un aumento de los reactantes de fase aguda, las citoquinas pro inflamatorias y los leucocitos.

La fuente del proceso inflamatorio en la obesidad se encuentra en el tejido adiposo y en el hígado. La infiltración de estos órganos por macrófagos desencadena la liberación de citoquinas inflamatorias. En la obesidad son varias las alteraciones que contribuyen a la iniciación de la inflamación: el estrés del retículo endoplasmático rugoso, las reducciones de la adiponéctina, la elevación de la leptina, la lipólisis, entre otras. La hipoxia en el tejido adiposos ha sido propuesta como un mecanismo común a todos estos cambios.

Otro mecanismo planteado para explicar la RI es la disfunción mitocondrial, la cual es definida como la disminución en el número o el tamaño de las mitocondrias de una célula. Se cree que la disminución del funcionamiento de la mitocondria contribuye a la acumulación de ácidos grasos libres y lípidos que favorecen la RI. Sin embargo, la gran mayoría de estudios demuestran que la disfunción mitocondrial es más una consecuencia que una causa de la resistencia a la insulina.

Adicionalmente a lo ya planteado, la misma hiperinsulinemia compensatoria de la RI, favorece la resistencia a la insulina, ya que la sobre estimulación produce retro estimulación negativa sobre el sustrato para el receptor de la insulina (IRS). Además, en los pacientes obesos se cree que hay disminución del aclaramiento de la insulina y el desarrollo de resistencia a la leptina lleva a una sobre estimulación de la célula beta del páncreas para producción de insulina.

4.3.1 Resistencia a la insulina

Se planteó la existencia de la RI desde 1930, pero no fue hasta 1970, que se pudo cuantificar la acción de la insulina y fue posible la identificación de las manifestaciones clínicas de esta. La expresión clínica de la RI depende del contexto genético o epigenético del individuo. Por ejemplo, en algunas personas, con predisposición para la falla de célula beta, se desarrolla DM2 a causa de la RI. En ciertas mujeres, la RI, se manifiesta con ovario poliquístico y en ciertos grupos poblacionales se desarrolla hipertensión arterial y enfermedad aterosclerótica(51).

La RI aumenta los triglicéridos y disminuye el colesterol de HDL, además se ha planteado que puede elevar los niveles de Apolipoproteína B y los del colesterol de LDL, los cuales se ha relacionado con enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los triglicéridos, en el

contexto de pacientes con RI, son un marcador pronóstico de DM2 que de mortalidad cardiovascular (52).

A nivel hepático la RI genera acumulación de ácidos grasos libres (AGL) lo que lleva al hígado graso no alcohólico (NALFD). En estudios observacionales de pacientes con DM2 el 50% de los individuos tienen NAFLD al momento del diagnóstico. El desarrollo de RI a nivel hepático es uno de los procesos que preceden el desarrollo de DM2. Sin embargo, el primer tejido que desarrolla RI es el muscular(52).

A nivel endotelial, se ha relacionado la RI con marcadores de disfunción endotelial, como el factor de Von Willen Brand (vWB), el inhibidor del plasminógeno tisular (PAI) y moléculas de adhesión como la E selectina y la ICAM. Estos marcadores se ha relacionado con el desarrollo de DM2(13).

A pesar de la asociación de RI con la disfunción endotelial, la obesidad y el hígado graso, su asociación por si mismas con morbilidad cardiovascular no esta importante. En un meta análisis de 19 estudios que comparaban niveles de insulina pre y pos prandiales, se encontró que la fuerza de la asociación de los niveles de insulina con enfermedad coronaria, no era significativa para la insulina pre prandial y el OR para la insulina posprandial era de 2.32(53).

4.3.2 Síndrome metabólico

El grupo de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y DM2, relacionados con la resistencia a la insulina se denomina SM. Las características del SM incluyen la hipertensión, la dislipidemia, la alteración del metabolismo de los carbohidratos y la obesidad central. Para su diagnóstico existen múltiples definiciones, las utilizadas actualmente son la del ATP III, la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la definición de la Federación Internacional de Diabetes, en la tabla N°1, se muestran los criterios del SM para cada una de estas definiciones.

Criterios	ATP III	FID
Pre requisito	Ninguno	Obesidad central
Criterios requeridos	Al menos tres	Obesidad central y al menos dos
Perimetro abdominal	Hombres > 102 cm Mujeres > 88 cm	Hombres > 90 cm Mujeres > 80 cm
Alteración en los carbohidratos	Glucosa en ayunas >110 mg/dl	Glucosa en ayunas >100 mg/dl
Triglicéridos	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl
Presión arterial	> 135/85 mmHg	> 135/85 mmHg
Colesterol HDL	Hombres ≤ 40 mg/dl Mujeres ≤ 50 mg/dl	Hombres ≤ 40 mg/dl Mujeres ≤ 50 mg/dl

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de SM según el ATPIII y la FID para hombres.

El propósito de la introducción del concepto de SM, dentro de la práctica clínica y las publicaciones científico, es facilitar la identificación de individuos en riesgo de desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular. En general, el diagnóstico de SM aumenta 2 veces el riesgo de un individuo de presentar un evento cardiovascular. Del estudio Framingham, los hombres con SM tenían un riesgo relativo para enfermedad cardiovascular de 2.88 y 2.25 para mujeres (8).

En un estudio realizado en hombres jóvenes en México con y sin obesidad, se correlacionó con la elevación de marcadores de disfunción endotelial como MCP-1, sICAM-1 y sE-selectina con la presencia de obesidad y sobrepeso, a pesar de que en la mayoría de los individuos no cumplían criterios de SM. Los autores de este estudio creen que los criterios actuales de SM se encuentra influenciados por la edad, por lo que en poblaciones jóvenes se requieren criterios con una mayor sensibilidad (13).

La prevalencia del SM varía de acuerdo a las características de la población evaluada. Estudios observacionales muestran que la prevalencia puede ir desde un 3 hasta un 72%, además la edad juega un papel fundamental. Actualmente, no existe una definición clara para pacientes jóvenes. Un estudio prospectivo de pacientes con edades comprendidas entre los 24 y 39 años mostro que la prevalencia de SM en este grupo poblacional, aumentaba en el transcurso de 6 años, principalmente con el desarrollo de obesidad central (30).

4.3.3 Diagnóstico de la RI

La medición real de la RI es difícil y costosa, actualmente el único método es el clamp insulina glucosa. Sin embargo, en los últimos 20 años se han desarrollado modelos o índices matemáticos que se aproximan a el clamp insulina glucosa. Estos modelos pueden ser catalogados de acuerdo a si requieren una muestra de insulina y glucosa en ayunas, o si además de esta muestra se necesita una toma posterior a una carga de glucosa(15).

Los índices utilizados en la práctica con mayor frecuencia son el índice HOMA, QUICKI y Matsuda. Los dos primeros índices utilizan únicamente una medición preprandial de glucosa e insulina (40,54), mientras que el índice de Matsuda se calcula a partir de una toma preprandial y cuatro tomas posteriores al consumo de 75 g de glucosa (39).

El índice HOMA fue desarrollado por Matthews en el año de 1985 y cuantifica la resistencia a la insulina y función de la célula beta del páncreas. El modelo HOMA es una relación entra la glucosa y la insulina que predice la RI a partir de un estado estable de la concentración de glucosa e insulina en ayunas (15) .En el modelo los niveles de insulina dependen de la respuesta de la célula beta a la glucosa, mientras que esta última depende de la producción hepática de glucosa, la cual es regulada por la insulina (15,40,55).

La ecuación simplificada que explica el modelo anterior consistente en el producto de la glucosa en ayunas por la insulina en ayunas dividido en una constante, tal como se muestra a continuación:

$$RI = (I_0 \times G_0) \div 22.5$$

Ecuación 1. La RI es igual al producto de la insulina basal en mUI/l (I_0) por la glucosa basal en mg/dl (G_0) dividido por 22.5, que es la constante.

El índice QUICKI (Índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina revisado) es un modelo empírico derivado de una transformación matemática de las concentraciones de glucosa e insulina que calcula la sensibilidad a esta hormona. Es una variación simple de las ecuaciones del modelo HOMA y que utiliza el recíproco y el logaritmo del producto de la insulina por la glucosa basal para realizar el cálculo (15,56).

El índice Matsuda es un modelo que permite calcular la sensibilidad a la insulina a partir de una PTOG. Fue desarrollado en los años noventa por Matsuda y DeFronzo. La sensibilidad a la insulina es calculada usando la totalidad de los datos de tomados de una PTOG durante tres horas o durante las dos primeras horas. El índice de sensibilidad a la insulina se calcula utilizando tanto las mediciones basales como las mediciones posprandiales. La principal ventaja de este modelo es que permite calcular la RI tanto a nivel hepático como a nivel de los tejidos periféricos (57).

La ecuación que permite el cálculo de la sensibilidad de la insulina corporal total es la siguiente:

$$SI = 1000 / \sqrt{(G_0 \times I_0)(G_p \times I_p)}$$

Ecuación 2. La Sensibilidad a la insulina (SI) es igual al cociente de 1000 sobre la raíz cuadrada del producto de la insulina en mUI/l por la glucosa basal en mg/dl multiplicado por la glucosa promedio por la insulina promedio medida en el tiempo (39)

Ecuaciones derivadas de este modelo han permitido calcular la RI en pacientes con DM2 que utilizan insulina. Un estudio llevado a cabo en Japón en pacientes con DM2 determinó que los modelos para calcular RI a partir de una PTOG tiene una buena correlación con el clamp insulina glucosa (58).

A pesar de la facilidad para el cálculo de la RI a partir de los modelos matemáticos descritos, la medición de insulina no suele estar disponible en todas las regiones. Por lo anterior también se han realizado aproximaciones a la medición de la RI a través de variables subrogadas de la resistencia a la insulina como la medición de triglicéridos, PCR, glucosa basal y posprandial entre otras (54,59).

Un estudio llevado a cabo en Argentina en hombres y mujeres con SM y sin SM evaluó el rendimiento diagnóstico de índices basados en características bioquímicas de la RI, diferentes a la insulina. Dentro de los índices evaluados, este estudio, encontró que los triglicéridos y la glucosa tenían una sensibilidad del 79% y una especificidad del 86%, mientras que la relación triglicéridos con el colesterol de HDL tuvieron 88 y 79% de sensibilidad y especificidad, respectivamente (59). Otro estudio llevado a cabo en China encontró la capacidad que tiene la elevación de los triglicéridos y la disminución del colesterol de HDL en predecir el desarrollo de RI tanto basal como posprandial en una población de pacientes con y sin DM2 (60).

Asimismo, un estudio llevado en adultos jóvenes valoró la utilización del índice triglicéridos glucosa para el diagnóstico de RI comparado contra el clamp insulina glucosa en un población sin DM2. El punto de corte del índice triglicéridos glucosa que mejor discriminaba a la población entre insulinoresistente o no fue de 4.55, el cual tuvo una sensibilidad del 67%, determinado a través de un análisis de curva ROC.

5. Resultados

5.1 Características generales, antropométricas, bioquímicas e inflamatorias de la población

En la tabla 1 se describen las variables antropométricas, bioquímicas, clínicas inflamatorias y hormonales del grupo de obesos y controles. Además, en las dos primeras columnas se describe si, las variables medidas tenían una distribución normal o no. Así mismo, cuando la variable presentaba una distribución normal, se muestra, el promedio y la desviación estándar. Si por el contrario la variable era de una distribución no normal se representa en medias y cuartiles.

Variable	Distribución normal		Tendencia central		Diferencia
	Obesos (n: 62)	Controles (n:72)	Obesos	Controles	
Edad (años)	NO	NO	23 (21-27)	23 (20-25,5)	0,2167
IMC (kg/m ²)	NO	SI	34,93 (32,51-38,74)	21,93 (±2,19)	0
Cintura (cm)	SI	SI	108,61 (±8,37)	77,73 (±5,57)	0
Presión arterial sistólica (mmHg)	SI	SI	129,43 (±12,2)	110,9 (± 10,3)	0,05
Presión arterial diastólica (mmHg)	SI	SI	85,03 (± 10,45)	70,27 (± 7,9)	0,05
Presión arterial media (mmHg)	SI	SI	100,07 (±9,7)	82,24 (± 6,98)	0,05
%grasa androide	SI	SI	53,98 (±4,2)	26,54 (±8,84)	0
%grasa total	SI	SI	42,96(± 4,91)	19,72(±6,16)	0
Glucosa basal(mg/dl)	NO	NO	87 (80-95)	84(79-88,25)	0,05
Glucosa 30 min(mg/dl)	SI	SI	132,89 (± 22,58)	114,51 (± 22,4)	0
Glucosa 60 min(mg/dl)	SI	SI	112,56 (± 30,89)	86,42 (± 18,54)	0
Glucosa 120 min(mg/dl)	SI	SI	88,76 (± 23,62)	77,88 (±13,77)	0,006
Insulina basal(mUI/l)	NO	NO	24,2 (17,9-32,4)	7,25(4,88-10,1)	0
Insulina 30 min(mUI/l)	SI	NO	49,11 (±28,3)	69,5 (29,75-92,25)	0,0248
Insulina 60 min(mUI/l)	NO	NO	41 (16-70)	67,5 (39,75-88,25)	0,0034
Insulina 120min(mUI/l)	NO	NO	59 (33-91)	52,5 (28,75-77,25)	0,3214
Colesterol total(mg/dl)	SI	NO	186,71 (± 26,31)	164 (141,5-174,5)	0
Colesterol HDL(mg/dl)	NO	SI	42 (36-44)	47,29 (± 7,14)	0,0001
Triglicéridos (mg/dl)	NO	NO	158 (113-225)	87,5(72,75-114,5)	0
Testosterona libre (pg/ml)	NO	NO	11,7 (9,53-15,14)	17,84 (13,97-21,84)	0
Testosterona total(ng/ml)	NO	NO	5,45 (4,34-6,35)	8,15 (6,6-10,23)	0
PCR ultrasensible (mg/dl)	NO	NO	3,7 (2-5,9)	0,6(0,2-1,2)	0
Leptina (ug/ml)	NO	NO	18,61(18,87-30,42)	7,39 (6,83-7,76)	0
Adiponectina (ug/ml)	SI	SI	13,24 (± 1,85)	15,19 (± 1,77)	0,0006
HOMA IR	NO	NO	5,29 (3,89-6,64)	1,55 (0,98-2,17)	0
Índice de Matsuda	NO	NO	1,96 (1,44-2,9)	7,12 (4,62-9,59)	0
HOMA/Matsuda	NO	NO	2,46 (1,53-4,74)	0,2 (0,11-0,47)	0

Tabla 2. Parámetros antropométricos, clínicos y bioquímicos del grupo de hombres obesos y controles no obesos

Se determinó que la edad entre los controles y los obesos no fue diferente estadísticamente, los dos grupos tuvieron un promedio de edad de 23 años ($p > 0,05$). En cuanto a las variables antropométricas, todas presentaron diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos. La media del IMC para los obesos fue de 34,93 Kg/m² con una distribución no normal, mientras que en los individuos controles presentaron un promedio de IMC de 21,3 Kg/m² con una distribución normal. Igualmente, el perímetro abdominal, el porcentaje de grasa corporal total y el porcentaje de grasa androide fueron diferentes en ambos grupos ($p < 0,001$). Las todas variables de adiposidad mencionadas presentaron valores más elevados en el grupo de los obesos.

En cuanto a la glucosa, esta fue significativamente más alta en el grupo de los obesos que en los controles, sin importar si la medida fue preprandial ($p=0$) o pos prandial ($p=0$). Como se observa en la figura 1, en el grupo de los obesos la mayoría de los individuos se ubicaron por encima del cuartil 3, mientras que en los controles la mayoría se encontró por debajo de la media.

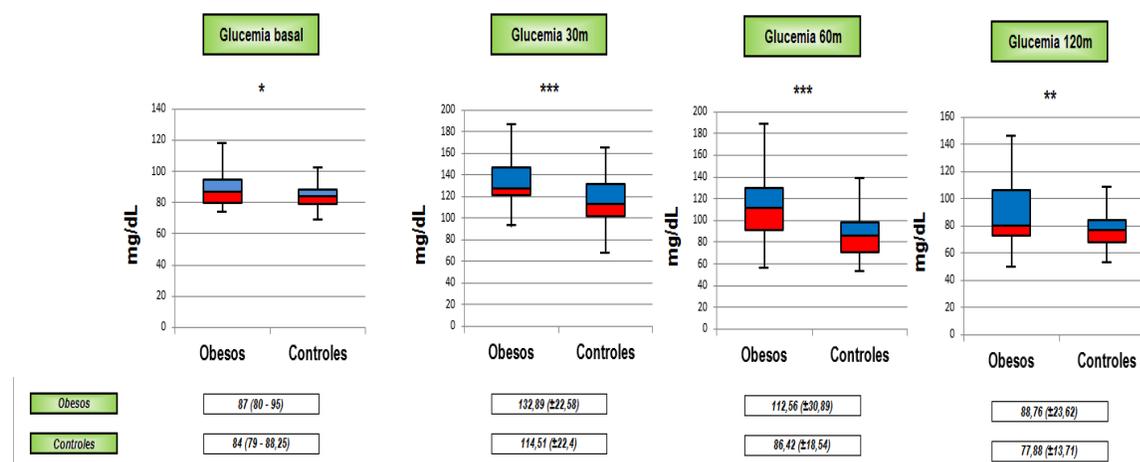


Figura 1. Diagrama de cajas y bigotes de la glucosa basal, a los 30, 60 y 120 minutos de insulina en el grupo de obesos y controles. *: $p < 0,005$ ** $p < 0,002$ *** $p < 0,001$. En la parte de abajo se observa la media o el promedio para cada uno de los grupos, en todas las mediciones.

Además, la insulina tuvo un comportamiento similar a la glucosa, fue más elevada en los obesos que en los controles todo el tiempo. En la figura 2 se observa cómo la insulina, en todas las tomas, se distribuyó de forma más heterogénea en los obesos que en los controles.

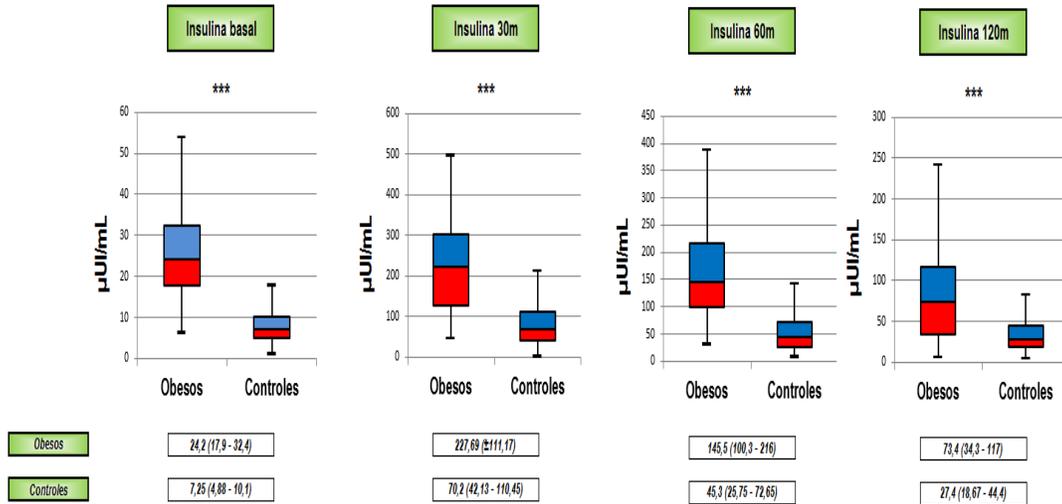


Figura 2. Diagrama de cajas y bigotes de la medición de insulina en el grupo de obesos y controles. *: $p < 0.005$ ** $p < 0,002$ *** $p < 0,001$. En la parte de abajo se observa la media o el promedio para los obesos y los controles, en todas las mediciones

El perfil lipídico mostró diferencias estadísticamente significativas en todas las mediciones. Los individuos controles tuvieron niveles de colesterol de HDL más altos que los obesos. Por el contrario, el colesterol total y los triglicéridos fueron más elevados en los obesos que en los individuos controles.

El perfil hormonal fue diferente entre ambos grupos, la testosterona total y libre fue menor en el grupo de los obesos que en los controles, tal como se aprecia en la figura 4 ($p < 0.005$). Por otro lado, los valores de leptina fueron más altos en el grupo de los individuos obesos que en el de los sanos y la adiponéctina presentó un comportamiento inverso, tal como se ve en la figura 5. Por otro lado, la PCR fue significativamente, más alta en el grupo de obesos que en los controles (Controles: 0,6 mg/dl Q1: 0,2 mg/dl -Q3:1,2 mg/dl) (Obesos: 3,7 mg/dl Q1:2 mg/dl -Q3:5,9 mg/dl).

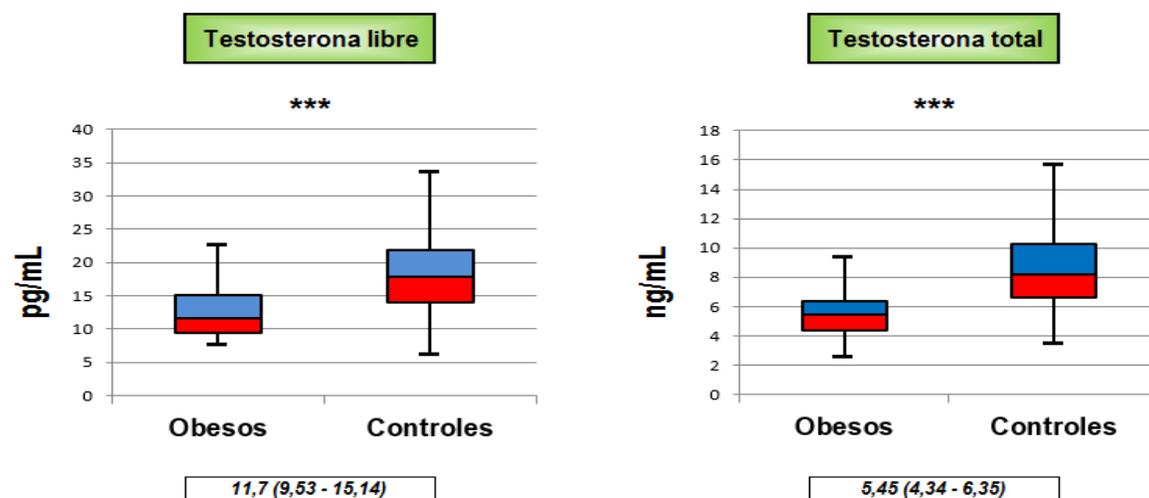


Figura 3. Diagrama de cajas y bigotes. Distribución de la testosterona total y libre. *: $p < 0,005$ ** $p < 0,002$ *** $p < 0,001$.

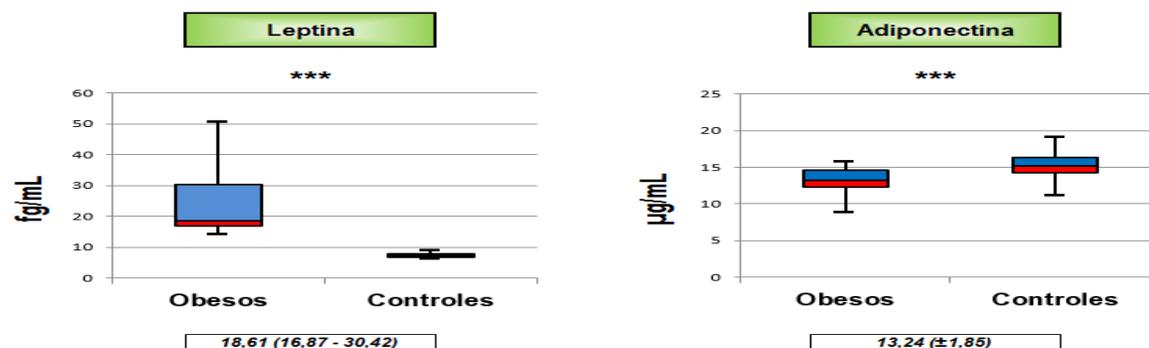


Figura 4. Diagrama de cajas y bigotes. Distribución de adiponectina y leptina. *** $p < 0,001$.

Por otro lado, los índices de resistencia a la insulina en los individuos obesos presentaron mayores valores de índice HOMA que los controles (Controles: 1,55 Q1: 0,98 Q3:2,17) (Obesos: 5,29 Q1: 3,89-Q3:6,64). De forma inversa, el índice de Matsuda fue menor en el grupo de los individuos obesos que en los controles. En lo que respecta al cociente entre los índices, la gran parte de los individuos obesos estuvo por encima de la media y la gran mayoría en el cuartil tres, a diferencia de los individuos controles que se distribuyeron por debajo de la media en el cuartil 1. Lo anterior se aprecia en la figura 5.

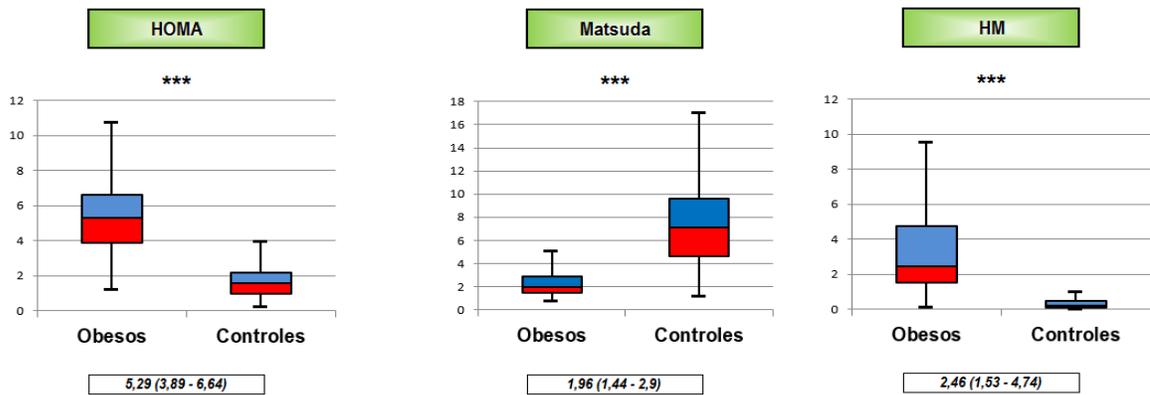


Figura 5. . Diagrama de cajas y bigotes. Distribución de adiponectina y leptina. *** $p < 0,001$.

5.2 Prevalencia de SM y RI

La prevalencia de SM en los individuos obesos, de acuerdo a los criterios del ATP III, fue del 52%, mientras que en el grupo de los controles fue de solo el 2% ($p < 0.05$). Todos los individuos obesos tuvieron un perímetro abdominal mayor a 100 cm, mientras que en los individuos controles fue menor a 100 cm en todos los sujetos ($p < 0.05$). En cuanto a la presión arterial sistólica el 29% de los participantes obesos la presentó por encima de 130 mm/Hg y el 22% de los individuos obesos presentó una presión arterial diastólica por encima de 85 mm/Hg ($p < 0.05$). En el caso de los individuos controles solo dos sujetos tuvieron una presión arterial sistólica por encima de 130 mm/Hg y un solo individuo tuvo la presión arterial diastólica por encima de 85 mm/Hg ($p < 0.05$).

Asimismo, los criterios bioquímicos para SM fueron más prevalentes en los obesos que en los controles. Respecto a la glucosa solo tres individuos obesos la presentaron por encima de 100 mg/dl y ninguno en los controles ($p < 0.05$). En relación con el perfil lipídico, el 32% de los individuos mostraron un colesterol de HDL por debajo de 40 mg/dl, mientras que en el grupo control el 22% estuvo por debajo de 40 mg/dl de colesterol de HDL ($p < 0.05$). En lo referente a los triglicéridos, el 16% de los obesos presentaron valores por encima de 150 mg/dl y solo tres individuos controles presentaron valores por encima de 150 mg/dl ($p < 0.05$).

Por otro lado, la prevalencia de resistencia a la insulina por cualquiera de los dos índices fue del 93 % para el grupo de los obesos y del 5% para los controles. El índice HOMA se encontró por encima de 3,1 en todos los individuos catalogados como resistentes a la insulina, tanto en el grupo de estudio como en el de control. Sin embargo, el índice de Matsuda solo fue positivo en el 72% y en el 25% de los individuos obesos y controles, respectivamente.

5.3 Modelamiento del índice predictivo

Se realizó una estimación del modelo a través de un índice de máxima verosimilitud a través del criterio de AIC. Se plantearon dos modelos, el primero en el que se tenía en cuenta todas las variables medidas, el cual se denominó modelo académico y otro denominado clínico que se realizó con las siguientes medidas:

- IMC
- PCR
- Testosterona libre
- Testosterona total
- Colesterol total
- Colesterol HDL
- Triglicéridos

5.3.1 Modelo académico

De acuerdo al criterio AIC, se plantearon 9 modelos a partir de todas las variables. Se escogió el modelo con el índice de AIC menor (11,5899), el cual estaba constituido por las siguientes mediciones (ver anexo 1):

- Porcentaje de grasa androide
- Porcentaje de grasa total
- Triglicéridos
- Adiponectina
- Testosterona total

La ecuación que describe el modelo es la siguiente:

$$\eta = \alpha + (\text{grasa androide} * \beta_1) + (\text{grasa total} * \beta_2) + (\text{ADP} * \beta_3) + (\text{Trigliceriods} * \beta_4) + (\text{Testosterona total} * \beta_5) > 0$$

Ecuación 3. Modelo matemático para el modelo académico. La RI es igual a suma de alfa que es una constante más la sumatoria de la grasa androide mas la grasa total mas la adiponéctina mas los triglicéridos más la testosterona total. Todas las variables son multiplicadas por el intercepto dado por el AIC.

Donde η representa la posibilidad de un individuo de tener insulinoresistencia, α una constante arrojada por el modelo y β el intercepto de cada una de las variables, también determinado por el criterio AIC. El modelo toma como estándar el cociente H/M y se

determina un individuo como resistente a la insulina si tiene más de 50 puntos en el modelo.

5.3.2 Modelo académico: Análisis por curva de Característica Operativa del Receptor (ROC)

Se realizó análisis por curva ROC del modelo y se tomó como estándar de oro el cociente HOMA/Matsuda. Se encontró que los valores de sensibilidad y especificidad era del 87,6% y del 87,3%, con un área bajo la curva del 93,4%. En la figura 7, se muestra la curva ROC para el modelo académico.

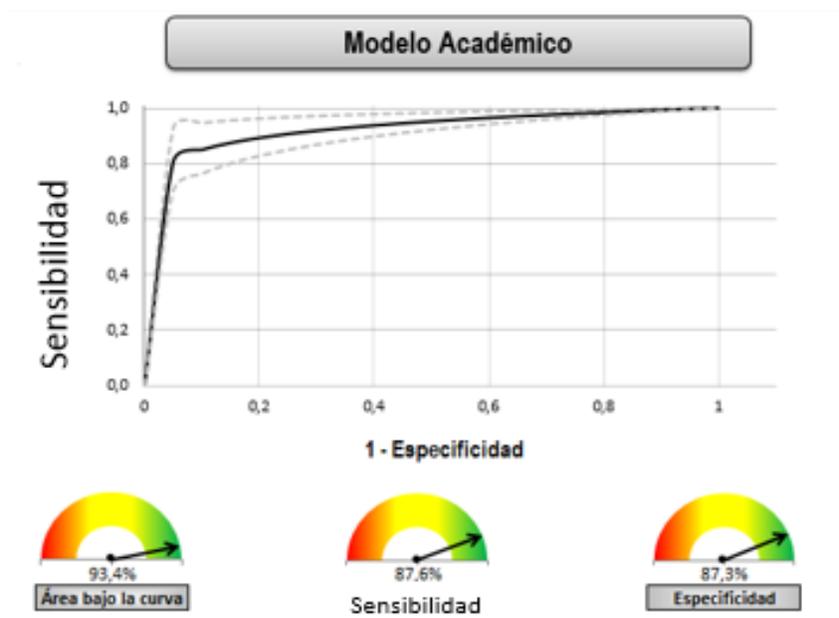


Figura 6. Curva ROC del modelo académico

5.3.3 Modelo clínico

De acuerdo al criterio AIC, se plantearon 8 modelos a partir de todas variables medidas. Se escogió el modelo con el índice de AIC menor (70,526), el cual estaba constituido por las siguientes por las siguientes variables (ver anexo 2):

- Triglicéridos
- PCR
- IMC

La ecuación que describe el modelo es la siguiente:

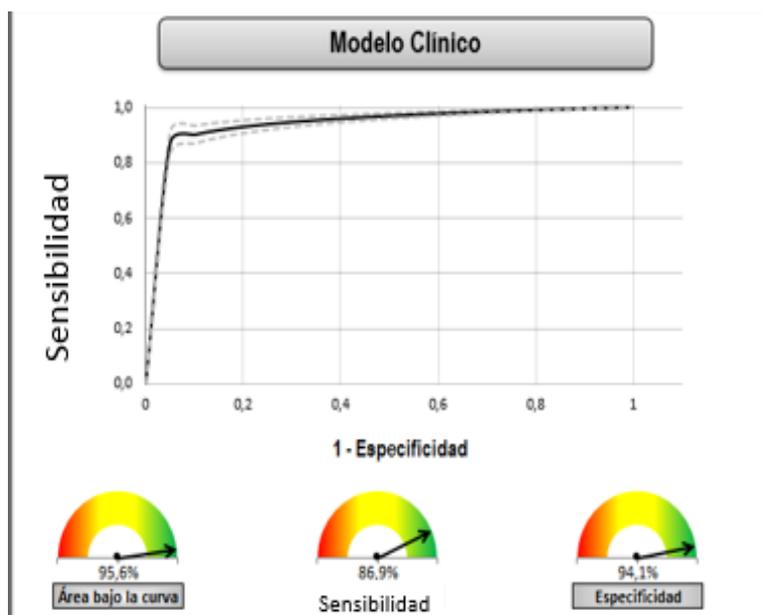
$$\eta = \alpha + (\text{IMC} \cdot \beta_1) + (\text{Triglicéridos} \cdot \beta_2) + (\text{PCR} \cdot \beta_3) > 0$$

Ecuación 4. Modelo matemático para el modelo académico. La RI es igual a suma de alfa que es una constante más la sumatoria del IMC mas los triglicéridos más la PCR. Todas las variables son multiplicadas por el intercepto dado por el AIC.

Donde η representa la posibilidad de un individuo de tener insulinoresistencia, α una constante arrojada por el modelo y β el intercepto de cada una de las variables, también determinado por el criterio AIC. El modelo toma como estándar el cociente H/M y se determina un individuo como resistente a la insulina si tiene más de 50 puntos en el modelo.

5.3.4 Modelo clínico: Análisis por curva de Característica Operativa del Receptor (ROC)

Se realizó análisis por curva ROC del modelo y se tomó como estándar de oro el cociente H/M. Se encontró que los valores de sensibilidad y especificidad era del 86,94% y del 94,06%, con un área bajo la curva del 93,4%. En la figura 8, se muestra la curva ROC para el modelo académico.



6. Discusión y conclusiones

6.1 Discusión

Los individuos obesos presentaron mayor perímetro abdominal, grasa total y grasa androide comparado con los individuos controles. Las medidas bioquímicas de síndrome metabólico a pesar de ser más altas en los obesos no alcanzaban niveles patológicos en la mayoría de los sujetos y una proporción de los individuos no cumplían criterios para ser consideradas dentro de las variables de SM. Por el contrario, la insulina se encontró más elevada en ellos, tanto en estado preprandial y post prandial, e igualmente los obesos presentaron mayor RI, tanto con el índice HOMA como con el índice de Matsuda.

En cuanto a la prevalencia de SM se encontró que en el grupo de los obesos fue del 53% contra el 2% de los controles ($p < 0.005$). A pesar de lo anterior, la frecuencia de SM fue más alta que la reportada en estudios de jóvenes adultos. En el estudio llevado a cabo por Mattsson en una cohorte prospectiva de adultos jóvenes la prevalencia de SM fue del 10% al inicio de estudio y del 23% a los 6 años, la principal característica fue la obesidad central, medida por perímetro abdominal (30). Actualmente, no existe una definición del SM en gente joven ya que la mayoría de estudios se realizan en poblaciones mayores de 45 años y a partir se adaptan ciertas variaciones (13).

La alteración bioquímica más frecuente en el grupo de los obesos y controles fue el colesterol de HDL por debajo de 40 mg/dl, con una proporción de 32% y 22% respectivamente. La hipertrigliceridemia ocupó el segundo lugar como la alteración bioquímica más frecuente y se presentó en un 16% de los obesos y solo en un 4% de los individuos controles. Al contrario, de las dos anteriores la glucosa alterada se presentó solo en el 6% de los obesos. Un estudio llevado a cabo en niños, adolescentes y adultos jóvenes mostró resultados similares en cuanto a la alteración en el colesterol de HDL, la cual se presentó en el 59,3 % de todos los sujetos varones del estudio (35). En otro estudio llevado a cabo en individuos con edades comprendidos entre los 6 y los 16 años con obesidad, se demostró que la dislipidemia ya sea por HDL bajo o triglicéridos elevados, se asociaba a la visualización ecografía de hígado graso (61).

Adicionalmente, otro estudio que comparaba marcadores de lesión endotelial como la medición de la íntima media carotídea en una población de hombres y mujeres entre los 25 y 35 años de edad, encontró que a pesar de que las mujeres tenían mayores niveles de colesterol de HDL que los hombres, esto no se veía reflejado en el endotelio carotídeo (62). Por otro lado, un estudio realizado en México con hombres jóvenes, demostró que la disminución del colesterol de HDL, se asoció a elevación de proteínas de adhesión endotelial (13).

En este último trabajo, también se observó que los triglicéridos eran la segunda alteración bioquímica más frecuente después de la disminución de los niveles de colesterol de HDL, sin embargo no fue asociada con la elevación de marcadores de disfunción endotelial(13).

Las alteraciones en ayunas de los carbohidratos, como se mostró en esta tesis, son un evento poco frecuente cuando se estudian en población joven. En una investigación realizada en sujetos universitarios se encontró que solo el 4% de la muestra presentó alteraciones en ayunas de la glucosa (11). Igualmente, en un estudio llevado a cabo en población pediátrica y adolescente en Colombia, mostró que las alteraciones más frecuentes eran la disminución del colesterol de HDL, la elevación de triglicéridos y la presión arterial (63).

Igualmente, la PCR se encontró más elevada en el grupo de los obesos, sobre el de los no obesos. La PCR se encuentra asociada a mortalidad cardiovascular y a estados de meta inflamación como el SM y la RI en adultos, sin embargo, en un estudio prospectivo de hombres y mujeres adolescentes con edades entre los 13 y los 16 años se encontró que la PCR no se encontraba relacionada con la adiposidad total y con la RI, por lo que, los autores concluyen que la elevación de la PCR es un evento tardío en el desarrollo de SM (64). En el trabajo llevado a cabo por Mattson la PCR se encontró relacionada con una mayor frecuencia de elementos del SM, alteraciones de la íntima media carotídea y apolipoproteínas aterogénicas, por lo que su elevación se relaciona ya con alteraciones estructurales del endotelio en adultos jóvenes (65).

El hipogonadismo hipogonadotrópico es frecuente entre la población obesa y en esta investigación se encontró que los individuos obesos presentaron menores niveles de testosterona libre y total que los no obesos. Los bajos niveles se han asociado a la hiperinsulinemia y su efecto sobre la producción de la hormona fijadora de esteroides, además del efecto inhibitorio de la leptina a nivel testicular (66). Un estudio llevado a cabo en hombres con edades comprendidas entre los 20 y los 40 años con y sin SM, mostró que el 27% de los individuos con SM tenían

disminuida la testosterona total por debajo del valor de referencia, mientras que todos los individuos sin SM, tenían niveles normales de testosterona (67).

Por otro lado, los individuos obesos presentaron mayores niveles de leptina y menores niveles de adiponéctina comparados con los no obesos. Las concentraciones elevadas de leptina en los sujetos obesos, sin obesidad monogénica, se han relacionado con resistencia a esta hormona (48,68). Así también, las concentraciones de leptina son asociadas a marcadores del SM en la gente adulta no diabética(69).

A su vez, los niveles bajos de adiponectina son característicos de obesidad patológica. En un estudio prospectivo llevado a cabo en niño y adolescentes se demostró que los individuos con criterios de SM y obesidad tenían menores valores de adiponectina que los controles (70).

En la cohorte del estudio los individuos obesos presentaron RI tanto a nivel pre prandial y pos prandial, lo que indicó resistencia tanto a nivel hepático como muscular(16). Esta última característica es la primera alteración bioquímica que se presenta para el desarrollo de RI, SM y DM2, por lo que en esta cohorte la mayoría de los pacientes ya tenían características relacionadas con obesidad patológica (71).

La RI puede ser medida a través de modelos matemáticos como HOMA y Matsuda que se correlacionan con el clamp insulina glucosa(39,40). Estudios previos ya han mostrado la correlación del IMC con el desarrollo de RI, de hecho, en individuos sin diagnóstico previo de RI el de IMC fue el factor que más se correlacionaba con su desarrollo a través del tiempo (72).

Actualmente, se han desarrollado medidas de RI a través de modelos más sencillos la glucosa y a la insulina como el índice glucosa triglicéridos. Este índice en un estudio realizado en pacientes sin diabetes mellitus el cual mostro un sensibilidad de 84% y una especificidad del 45% para el diagnóstico de resistencia a la insulina (73).

Otro estudio realizado en Taiwan en sujetos sin diabetes mostro el rendimiento diagnóstico de variables relacionadas con la RI. En esta investigación un análisis por curva ROC, mostro una área bajo la curva de 0.708 para un índice entre glucosa y triglicéridos y una área bajo la curva de 0.734 para medidas de adiposidad visceral(74).

En el trabajo actual los modelos, tanto académico como clínico, mostraron un rendimiento diagnóstico superior a los reportados por la literatura. Dicho fenómeno

puede deberse al ajuste del modelo en una muestra pequeña con diferencias estadísticas significativas en cuanto a las variables subrogadas de la resistencia a la insulina, por lo que se necesita un estudio con una muestra más grande para comprobar el rendimiento del modelo (75).

6.2 Conclusiones

1. Los individuos obesos presentaron una mayor cantidad de grasa total y un porcentaje de grasa androide más elevado que los no obesos. El promedio de la medición del perímetro de la cintura fue más alto en los obesos. La edad no mostro diferencia significativa cuando se compararon los dos grupos.
2. En los individuos obesos hubo mayores niveles de insulina y glucosa, en casi todas las mediciones en comparación con los controles. Igualmente, la PCR y la leptina estuvieron más elevada en este grupo. En cuanto al perfil lipídico, los obesos presentaron niveles más altos de colesterol total y triglicéridos y menores niveles de colesterol de HDL.
3. Los índices de RI, mostraron que los individuos obesos en su mayoría eran resistentes a la insulina, tanto preprandial como postprandial. Así mismo la utilización del cociente HOMA/Mattsuda aumentaba la diferencia entre los dos grupos.
4. El modelo matemático a partir de todas características antropométricas, bioquímicas e inflamatorias fue: adiponectina, triglicéridos, grasa y testosterona total, con un área bajo la curva del 93,4%. Debido a la dificultad de este modelo de ser aplicado, el modelo que mejor se ajustó al retirar la adiponéctina, leptina y las medidas tomadas por densitometría por absorción dual fue: triglicéridos, PCR e IMC.
5. El modelo clínico puede llegar a ser una herramienta diagnostica en el futuro para RI en obesos sin SM . Sin embargo, su utilidad es limitada debido a que se encuentra solo ajustado para esa población y el primer ajuste de un modelo predictivo produce sobre estimación del rendimiento del mismo, por

lo que se requieren más estudios con poblaciones más grandes para validar su utilidad.

A. Anexo: Criterio de AIC para selección del modelo académico

Selección hacia atrás (n = 44)

26,0001	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 1	Intercepto	-2,3663	1,00003	1	24,00006
	IMC	12,56742	1,00005	1	24,00001
	Cintura	-2,99511	1,00006	1	24,00001
	p_grasa_Andr	-6,14189	0,99897	0,96372	24,00219
	p_grasa_Tota	8,74334	0,99993	0,99038	24,00027
	Colesterol_to	-0,31615	0,9997	0,98056	24,00071
	HDL	0,28193	1,00002	1	24,00008
	Trigliceridos	0,30801	0,99575	0,92648	24,00863
	Testosterona	4,0713	0,99951	0,97511	24,00109
	Testosterona	-0,29168	0,99986	0,98681	24,00039
	PCR	2,09967	0,99971	0,98071	24,00007
	Leptina	-1,47664	0,9998	0,98385	24,00053
Adiponectina	-13,33903	0,98631	0,86813	24,02769	

24,0008	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 2	Intercepto	-8,30681	0,99958	0,97701	22,00159
	IMC	5,15345	0,99461	0,91721	22,01157
	p_grasa_Andr	-10,36324	0,99952	0,97519	22,00173
	p_grasa_Tota	12,58072	1,00018	1	22,00004
	Colesterol_to	-0,18418	1,0002	1	22,00037
	HDL	0,35332	0,99993	0,9907	22,00009
	Trigliceridos	0,34592	0,99746	0,94309	22,00586
	Testosterona	3,78981	0,99936	0,97145	22,00204
	Testosterona	-2,75432	0,99982	0,98492	22,00112
	PCR	3,01482	1,00035	1	22,00007
	Leptina	-1,03552	1,00029	1	22,00018
	Adiponectina	-14,65585	0,98604	0,86682	22,02889

22,001	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 3	Intercepto	-7,56295	1,00035	1	20,00027
	IMC	5,36029	0,99785	0,94774	20,00526
	p_grasa_Andr	-10,3877	0,99833	0,95385	20,00431
	p_grasa_Tota	12,4734	0,99784	0,94759	20,00529
	Colesterol_to	-0,34388	0,9995	0,97472	20,00197
	HDL	0,04356	1,0004	1	20,00017
	Trigliceridos	0,3851	0,98936	0,88373	20,02235
	Testosterona	3,59841	0,99725	0,94084	20,00647
	PCR	3,42637	0,9999	0,98893	20,00116
	Leptina	-0,50784	1,00026	1	20,00045
	Adiponectina	-14,26443	0,97543	0,8235	20,05071

20,0005	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 4	Intercepto	-7,07066	1,00017	1	18,00011
	IMC	5,44475	0,9995	0,97465	18,00146
	p_grasa_Andr	-10,99212	0,96001	0,7751	18,08208
	p_grasa_Tota	13,27118	0,99185	0,89821	18,01682
	Colesterol_to	-0,32392	0,99989	0,98828	18,00067
	Trigliceridos	0,43229	0,97025	0,80587	18,06085
	Testosterona	4,07975	0,99641	0,93239	18,00765
	Testosterona	4,16669	0,99856	0,95718	18,00333
	PCR	-0,56029	0,99956	0,97641	18,00133
	Leptina	-0,56029	0,99956	0,97641	18,00133
	Adiponectina	-15,88269	0,91158	0,66699	18,18559

Selección hacia adelante (n = 44)

60,99700	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 1	Intercepto	-0,65925	0,10368	0,03325	58,46402
	IMC	-0,006	0,83447	0,54745	62,63504
	Cintura	-0,00358	0,53587	0,26399	61,74923
	p_grasa_Andr	-0,0033	0,89566	0,63875	62,77657
	p_grasa_Tota	-0,00219	0,96982	0,80448	62,93567
	Colesterol_to	-0,00281	0,26202	0,1017	60,31827
	HDL	-0,01617	0,06314	0,01875	57,4722
	Trigliceridos	0,00053	0,95475	0,76089	62,90435
	Testosterona	-0,0561	0,01387	0,00344	54,44088
	Testosterona	-0,13573	0,00807	0,00191	53,35856
	PCR	0,00427	0,99723	0,9406	62,9914
	Leptina	0,01655	0,56049	0,28191	61,83907
Adiponectina	-0,05719	0,03285	0,00896	56,16549	

53,3586	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 2	Intercepto	3,75444	0,01605	0,00404	47,09424
	IMC	0,167	0,00001	0	31,70595
	Cintura	0,05578	0,00004	0,00001	34,96666
	p_grasa_Andr	0,09758	0,00003	0	34,31162
	p_grasa_Tota	0,12366	0,00001	0	32,44698
	Colesterol_to	0,02087	0,00259	0,00056	43,4452
	HDL	0,05854	0,0914	0,02871	50,5735
	Trigliceridos	0,02234	0,00002	0	33,7677
	Testosterona	0,02175	0,9567	0,76605	55,27003
	PCR	0,12863	0,18835	0,06766	52,0197
	Leptina	0,19115	0,00001	0	31,5168
	Adiponectina	0,09865	0,46646	0,21684	53,8334

31,5168	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 3	Intercepto	-5,41663	0,19326	0,06981	30,22936
	IMC	0,08408	0,68182	0,38146	32,75081
	Cintura	-0,00146	0,99903	0,96485	33,51486
	p_grasa_Andr	-0,00507	0,99716	0,93986	33,51111
	p_grasa_Tota	0,03811	0,91341	0,6704	33,33566
	Colesterol_to	-0,00845	0,76323	0,46227	32,97641
	HDL	-0,06799	0,40885	0,18107	31,72798
	Trigliceridos	0,01287	0,10026	0,03197	28,91686
	Testosterona	-0,00999	0,99537	0,92323	33,50751
	PCR	-0,28913	0,35588	0,15058	31,45048
	Adiponectina	-0,63355	0,01028	0,00248	24,36266

24,3627	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 4	Intercepto	4,27795	0,72993	0,4275	25,73305
	IMC	0,19648	0,20424	0,07469	23,18579
	Cintura	0,07376	0,22842	0,08571	23,40953
	p_grasa_Andr	0,17603	0,23048	0,08667	23,4275
	p_grasa_Tota	0,30587	0,14362	0,04883	22,48148
	Colesterol_to	0,01117	0,76653	0,46587	25,83091
	HDL	0,00768	0,99407	0,91313	26,35076
	Trigliceridos	0,0197	0,13853	0,04678	22,40932
	Testosterona	0,06564	0,83924	0,55383	26,01215
	PCR	-0,1128	0,90501	0,85503	26,16305

18,0006	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 5	IMC	10,07799	0,97636	0,82683	16,04847
	p_grasa_Andr	-13,47034	0,01067	0,00258	25,08155
	p_grasa_Tota	14,68131	0,00878	0,00209	25,472
	Colesterol_to	-0,79845	0,99982	0,9847	16,00098
	Trigliceridos	0,50794	0,99826	0,95289	16,0041
	Testosterona	4,93422	0,99457	0,91632	16,01149
	PCR	3,67148	0,99877	0,96039	16,00308
	Leptina	0,3217	0,99874	0,95998	16,00313
	Adiponectina	-19,49296	0,00375	0,00083	27,1736

22,4093	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 5	Intercepto	-1,85757	0,97104	0,80845	24,35055
	IMC	0,15275	0,5941	0,30749	23,36789
	Cintura	0,04618	0,7374	0,43507	23,80006
	p_grasa_Andr	0,12138	0,61946	0,32773	23,45149
	p_grasa_Tota	0,29319	0,30305	0,12229	22,02158
	Colesterol_to	-0,03606	0,49586	0,23623	23,00638
	HDL	-0,07588	0,7051	0,40317	23,71048
	Testosterona	0,08115	0,7639	0,463	23,87069
	PCR	-0,1124	0,93645	0,71707	24,278

16,0026	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 6	IMC	4,11899	0,89804	0,64281	14,21774
	p_grasa_Andr	-7,3364	0,01068	0,00259	23,08201
	p_grasa_Tota	10,19864	0,00286	0,00062	25,71622
	Trigliceridos	0,25131	0,98787	0,87583	14,02706
	Testosterona	3,87204	0,92831	0,69971	14,15142
	PCR	0,92356	1,00044	1	14,00177
	Leptina	0,2056	1,00116	1	14,00032
	Adiponectina	-19,79553	0,00002	0	35,87177

22,0216	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 6	Intercepto	-145,6705	0,03654	0,01009	17,40275
	IMC	0,01028	0,99866	0,9587	24,0189
	Cintura	-0,0376	0,93106	0,70546	23,87872
	p_grasa_Andr	-72,72539	0,0032	0,0007	12,53034
	Colesterol_to	-0,04181	0,47911	0,22508	22,54992
	HDL	-0,08857	0,68098	0,3807	23,25313
	Testosterona	1,33706	0,11661	0,03816	19,72378
	PCR	-0,16704	0,86715	0,59339	23,7365

14,0018	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 7	IMC	4,01453	0,09607	0,03042	16,6872
	p_grasa_Andr	-8,11807	0,00387	0,00086	23,11078
	p_grasa_Tota	11,10285	0,00057	0,00011	26,95516
	Trigliceridos	0,30246	0,00276	0,0006	23,78572
	Testosterona	4,00357	0,01955	0,00503	19,87132
	PCR	1,89649	0,9971	0,93925	12,00758
	Adiponectina	-20,00722	0	0	36,87377

12,5303	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 7	Intercepto	-60,8911	0,97657	0,82763	14,48293
	IMC	1,09538	0,82292	0,53241	14,14056
	Cintura	0,47491	0,86721	0,59348	14,24539
	Colesterol_to	0,1415	0,85208	0,57152	14,21019
	HDL	-0,766	0,81379	0,52091	14,11824
	Testosterona	12,52326	0,77314	0,47316	14,01576
	PCR	7,04012	0,78254	0,48374	14,03991

12,0138	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 8	IMC	4,31472	0,08359	0,02589	14,97752
	p_grasa_Andr	-6,59197	0,00389	0,00086	21,11471
	p_grasa_Tota	9,10309	0,00057	0,00011	24,96237
	Trigliceridos	0,20802	0,00275	0,0006	21,80377
	Testosterona	3,37977	0,01952	0,00502	17,88611
	Adiponectina	-18,08301	0	0	34,91026

Selección hacia atrás

12,5303	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 8	p_grasa_Andr	-72,72539	0,0032	0,0007	22,02158
	p_grasa_Tota	128,3664	0,00156	0,00032	23,45149
	Trigliceridos	1,74224	0,00102	0,00021	24,30021
	Testosterona	11,64655	0,04214	0,1185	16,86365
	Leptina	-1,06362	0,69008	0,38905	11,27224
	Adiponectina	-132,8606	0,00009	0,00002	29,18035

Selección hacia adelante

12,0138	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 9	Intercepto	-13,197	0,99363	0,90999	14,00106
	Cintura	-1,83747	0,99405	0,91303	14,00192
	Colesterol_to	-0,83653	0,99325	0,90733	14,00029
	HDL	0,2645	0,99412	0,91353	14,00205
	Testosterona	-1,28598	0,99471	0,91798	14,00324
	PCR	1,89649	0,99398	0,91253	14,00177
	Leptina	0,44496	0,99407	0,91314	14,00194

11,5899	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 9	p_grasa_Andr	-42,25617	0,00263	0,00057	21,4729
	p_grasa_Tota	75,80792	0,0004	0,00008	25,26035
	Trigliceridos	1,02727	0,00116	0,00024	23,10613
	Testosterona	9,3837	0,04286	0,01207	15,88974
	Adiponectina	-83,12392	0,00009	0,00002	28,20842

B. Anexo: Criterio de AIC para selección del modelo Clínico

Selección hacia atrás						Selección hacia adelante					
76,8446	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC	162,19640	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 1	Intercepto	-9,9518	0,06898	0,02075	80,1923	Modelo 1	Intercepto	-0,47	0,04313	0,01216	157,9092
	IMC	0,48054	0,16205	0,05642	78,48432		IMC	-0,00168	0,96729	0,79649	164,1299
	Cintura	-0,03886	0,94358	0,73325	74,96071		Cintura	-0,00205	0,60304	0,31454	163,1849
	Colesterol_tot	-0,01929	0,39819	0,17476	76,6862		Colesterol_tot	-0,0019	0,20385	0,07451	161,0157
	HDL	0,00975	0,9295	0,70217	74,99079		HDL	-0,01139	0,0185	0,00473	156,2167
	Trigliceridos	0,02069	0,02655	0,00706	82,10216		Trigliceridos	0,00104	0,69281	0,39159	163,4625
	Testosterona_L	0,09286	0,32799	0,1354	77,07409		Testosterona_L	-0,0384	0,00196	0,00041	151,727
	Testosterona_P	-0,15989	0,65113	0,35428	75,70265		Testosterona_P	-0,0996	0,00021	0,00004	147,2721
PCR	-0,25621	0,17286	0,06098	78,35509	PCR	0,02769	0,81145	0,51801	163,7786		
74,9607	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC	147,2721	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 2	Intercepto	-11,0615	0,00103	0,00021	86,7098	Modelo 2	Intercepto	2,50551	0,00036	0,00007	133,3954
	IMC	0,3974	0	0	117,7775		IMC	0,12051	0	0	101,4886
	Colesterol_tot	-0,01873	0,41804	0,18659	74,70502		Cintura	0,03731	0	0	109,5993
	HDL	0,00899	0,93969	0,72431	73,08506		Colesterol_tot	0,01317	0,00003	0	128,3917
	Trigliceridos	0,01959	0,01603	0,00404	81,22728		HDL	0,02936	0,03845	0,01069	142,7553
	Testosterona_L	0,08994	0,34018	0,14196	75,1172		Trigliceridos	0,01607	0	0	110,3901
	Testosterona_P	-0,15726	0,65737	0,35968	73,79966		Testosterona_L	0,04587	0,44704	0,20446	147,6619
	PCR	-0,2567	0,15835	0,05487	76,6466		PCR	0,14286	0,02155	0,0056	141,5974
73,0851	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC	101,4886	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 3	Intercepto	-10,7192	0,00066	0,00013	85,71829	Modelo 3	Intercepto	-8,60625	0,00001	0	80,08945
	IMC	0,39621	0	0	116,1624		Cintura	-0,16129	0,00154	0,00032	90,53905
	Colesterol_tot	-0,01739	0,44487	0,2031	72,705		Colesterol_tot	-0,02128	0,01057	0,00256	94,38948
	Trigliceridos	0,01882	0,01596	0,00402	79,36071		HDL	-0,05063	0,02594	0,00688	96,18499
	Testosterona_L	0,09044	0,33683	0,14015	73,26143		Trigliceridos	0,00556	0,39527	0,17304	101,6323
	Testosterona_P	-0,16046	0,64592	0,3498	71,95924		Testosterona_L	-0,027	0,86336	0,58776	103,1948
	PCR	-0,26205	0,13965	0,04723	75,02233		PCR	-0,15895	0,23467	0,08863	100,5895
	71,9594	Variable	estimación	R-Lih	P-valor		AIC	80,0895	Variable	estimación	R-Lih
Modelo 4	Intercepto	-12,1157	0	0	95,49995	Modelo 4	Cintura	0,08931	0,63888	0,34384	81,19337
	IMC	0,40425	0	0	117,1236		Colesterol_tot	0,00193	0,98059	0,84304	82,05024
	Colesterol_tot	-0,01546	0,51383	0,2485	71,29109		HDL	0,00087	0,99935	0,97126	82,08815
	Trigliceridos	0,02023	0,00619	0,00143	80,12935		Trigliceridos	0,01415	0,03066	0,00829	75,11984
	Testosterona_L	0,06023	0,50805	0,24452	71,31373		Testosterona_L	0,09231	0,29032	0,11578	79,61593
	PCR	-0,24912	0,17016	0,05983	73,50143		PCR	-0,2751	0,08676	0,02702	77,20018
71,291	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC	75,1198	Variable	estimación	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 5	Intercepto	-13,7963	0	0	117,27	Modelo 5	Cintura	-0,02449	0,97307	0,81523	77,06523
	IMC	0,38969	0	0	115,1306		Colesterol_tot	-0,01496	0,47046	0,21943	75,61176
	Trigliceridos	0,01572	0,00996	0,0024	78,50939		HDL	0,00749	0,94829	0,74453	77,01366
	Testosterona_L	0,0586	0,5393	0,26644	70,52601		Testosterona_L	0,09189	0,31113	0,12649	74,78476
	PCR	-0,25327	0,15215	0,05231	73,05678		PCR	-0,28085	0,09966	0,03175	72,50794

70,526	Variable	estimaciór	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 6	Intercepto	-11,9436	0	0	160,4088
	IMC	0,36815	0	0	114,422
	Trigliceridos	0,01444	0,01622	0,00409	76,76938
	PCR	-0,27726	0,09629	0,0305	73,20681

Selección hacia adelante

70,526	Variable	estimaciór	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 7	Cintura	-0,00792	0,99676	0,93577	72,51952
	ColesteroL_tot	-0,01436	0,54549	0,27091	71,31387
	HDL	0,00179	0,99742	0,9427	72,52085
	Testosterona_	0,0586	0,5393	0,26644	71,29105
	Testosterona_	-0,01861	0,991	0,89305	72,50794

72,5079	Variable	estimaciór	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 6	Cintura	-0,00822	0,99697	0,93789	74,50186
	ColesteroL_tot	-0,01462	0,5362	0,26422	73,26142
	HDL	0,00157	0,998	0,94948	74,50392
	Testosterona_	0,08248	0,40598	0,17936	72,70502

Selección hacia atrás

72,5079	Variable	estimaciór	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 7	Intercepto	-11,7082	0	0	101,2845
	IMC	0,3662	0	0	112,186
	Trigliceridos	0,01414	0,03522	0,00968	77,20018
	Testosterona_	-0,01861	0,99098	0,89292	70,52606
	PCR	-0,26085	0,09966	0,03175	75,11983

70,526	Variable	estimaciór	R-Lih	P-valor	AIC
Modelo 8	Intercepto	-11,9436	0	0	160,4088
	IMC	0,36815	0	0	114,422
	Trigliceridos	0,01444	0,01622	0,00409	76,76938
	PCR	-0,27726	0,09629	0,0305	73,20681

Bibliografía

1. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(1):13–27.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–81.
3. Griera Borrás JL, Contreras Gilbert J. ¿Existe el obeso sano? *Endocrinol y Nutr*. 2014;61(1):47–51.
4. Rey-Lopez JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: A systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev*. 2014;15(10):781–90.
5. Barazzoni R, Silva V, Singer P. Clinical Biomarkers in Metabolic Syndrome. *Nutr Clin Pract* . 2014;29(2):215–21.
6. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International . *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
7. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2(5–6):231–7.
8. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):1–23.
9. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TTK, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The Metabolic Syndrome in Overweight Hispanic Youth and the Role of Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):108–13.
10. Poyrazoglu S, Bas F, Darendeliler F. Metabolic syndrome in young people. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes [Internet]*. 2014;21(1):56–63. 11. Huang TT-K, Kempf AM, Strother ML, Li C, Lee RE, Harris KJ, et al. Overweight and components of the metabolic syndrome in college students. *Diabetes Care*. 2004;27(12):3000–1.

12. Sanches Silveira L, Buonani C, Monteiro PA, De Moura B, Antunes M, Freitas Júnior IF. Endocrinology & Metabolic Syndrome Metabolic Syndrome: Criteria for Diagnosing in Children and Adolescents. *Endocrinol Metab Syndr*.2013;2(3):1-6
13. Guzmán-Guzmán IP, Zaragoza-García O, Vences-Velázquez A, Castro-Alarcón N, Muñoz-Valle JF, Parra-Rojas I. Niveles circulantes de MCP-1, VEGF-A, sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectina y sVE-cadherina: su relación con componentes del síndrome metabólico en población joven. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(10):1–8.
14. Fetner R, McGinty J, Russell C, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Incretins, diabetes, and bariatric surgery: a review. *Surg Obes Relat Dis*. 2005;1(6):589–97.
15. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*.2015;19(1):160–4.
16. Petersen KF, Dufour S, Savage DB, Bilz S, Solomon G, Yonemitsu S, et al. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(31):12587–94
17. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2.
18. Taylor R. Type 2 diabetes: Etiology and reversibility. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1047–55.
19. Kelishadi R, Ardalan G, Adeli K, Motaghian M, Majdzadeh R, Mahmood-Arabi MS, et al. Factor analysis of cardiovascular risk clustering in pediatric metabolic syndrome: CASPIAN study. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(3):208–15.
20. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014.
21. WHO. Prevalence of obesity, ages 18*+, 2010-2014 Male. 2015 [citada 2016 Mar 15]. Disponible: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/obesity/atlas.html
22. Farag YMK, Gaballa MR. Diabetes: An overview of a rising epidemic. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):28–35.
23. Stevens B, Pezullo L, Verdian L, Tomlinson J, Zegenhagen S. The Economic Burden of Heart Diseases in Colombia [Internet]. Vol. 27, World Congress of Cardiology and Cardiovascular Health. 2016.
24. Bolvar-Meja A, E. B. Burden of Cardiovascular Disease in Colombia. In: *Current Topics in Public Health* [Internet]. InTech; 2013. Available from: <http://www.intechopen.com/books/current-topics-in-public-health/burden-of-cardiovascular-disease-in-colombia>
25. González Jiménez E. Obesidad: Análisis etiopatogénico y fisiopatológico. *Endocrinol y Nutr*. 2013;60(1):17–24.

26. Blüher M. The distinction of metabolically “healthy” from “unhealthy” obese individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(1):38–43.
27. Aguilar-Salinas CA, García E, Robles L, Riaño D, Ruiz-Gomez DG, García-Ulloa AC, et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):4075–9.
28. Kim NH, Seo JA, Cho H, Seo JH, Yu JH, Yoo HJ, et al. Risk of the Development of Diabetes and Cardiovascular Disease in Metabolically Healthy Obese People. *Medicine (Baltimore)* . 2016;95(15):e3384.
29. McGill Jr HC, McMahan CA. Starting Earlier to Prevent Heart Disease. *Jama*. 2003;290:2320–2.
30. Mattsson N. Metabolic Syndrome in Young Adults Prevalence , Childhood Predictors and Association with Subclinical Atherosclerosis. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Tesis doctoral. University of Turku; 2012.
31. Zaletel J, Pongrac Barlovic D, Prezelj J. Adiponectin-leptin ratio: A useful estimate of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(8):514–8.
32. Yoon JH, Park JK, Oh SS, Lee KH, Kim SK, Cho IJ, et al. The ratio of serum leptin to adiponectin provides adjunctive information to the risk of metabolic syndrome beyond the homeostasis model assessment insulin resistance: The Korean Genomic Rural Cohort Study. *Clin Chim Acta* . 2011;412(23–24):2199–205.
33. Stojanovic S, Deljanin-Ilic M, Ilic S, Petrovic D, Djukic S. The significance of adiponectin as a biomarker in metabolic syndrome and/or coronary artery disease. *Vojnosanit Pregl* . 2015;72(9):779–84.
34. Falahi E, Khalkhali Rad AH, Roosta S. What is the best biomarker for metabolic syndrome diagnosis? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2013;9(4):366–72.
35. Raitakari OT, Porkka KVK, Räsänen L, Rönnemaa T, Viikari JSA. Clustering and six year cluster-tracking of serum total cholesterol, HDL-cholesterol and diastolic blood pressure in children and young adults The cardiovascular risk in young finns study. *J Clin Epidemiol*. 1994 Oct;47(10):1085–93.
36. Eknoyan G. A History of Obesity, or How What Was Good Became Ugly and Then Bad. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006;13(4):421–7.
37. Deedwania PC, Gupta R. Management issues in the metabolic syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2006;54:797–810.
38. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(8):629–39.
39. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*.

- 1999;22(9):1462–70.
40. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski S, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9.
 41. Ascaso JF, Real JT, Priego A, Carmena R, Romero P, Valdecabres C. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)*. 2001;117(14):530–3.
 42. Tripathy D, Cobb JE, Gall W, Adam KP, George T, Schwenke DC, et al. A novel insulin resistance index to monitor changes in insulin sensitivity and glucose tolerance: The ACT NOW study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1855–62.
 43. Jensen MD. Obesity. *Goldman-Cecil Med [Internet]*. 2016;1458–66. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455750177002208>
 44. Komaroff M. For Researchers on Obesity : Historical Review of Extra Body Weight Definitions. 2016;2016.
 45. Bradshaw PT, Monda KL, Stevens J. Metabolic syndrome in healthy obese, overweight, and normal weight individuals: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(1):203–9.
 46. Gallus S, Lugo A, Murisic B, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Overweight and obesity in 16 European countries. *Eur J Nutr*. 2014;54(5):679–89.
 47. Genser L, Casella Mariolo JR, Castagneto-Gissey L, Panagiotopoulos S, Rubino F. Obesity, Type 2 Diabetes, and the Metabolic Syndrome. *Surg Clin North Am*. 2016;96(4):681–701.
 48. DePaoli AM. Leptin in common obesity and associated disorders of metabolism. *J Endocrinol*. 2014;223(1):T71–81.
 49. Choquet H, Meyre D. Genetics of Obesity: What have we Learned? *Curr Genomics*. 2011;12(3):169–79.
 50. Burgio E, Lopomo A, Migliore L. Obesity and diabetes: from genetics to epigenetics. *Mol Biol Rep*. 2015;42(4):799–818.
 51. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;7(1):14–24.
 52. Ponziani FR, Pecere S, Gasbarrini A, Ojetti V. Physiology and pathophysiology of liver lipid metabolism. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;4124(8):1–13.
 53. Christian K.Roberts, Andrea L.Hevener and RJB. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Compr Physiol*. 2014;3(1):1–58.
 54. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage.

- Am J Physiol - Endocrinol Metab. 2008;294(1):E15–26.
55. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG, et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):401–11.
 56. Chen H, Sullivan G, Yue LQ, Katz A, Quon MJ. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(4):E804–12.
 57. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes*. 2010;1(2):36–47.
 58. Kanauchi M. A New Index of Insulin Sensitivity Obtained From the Oral Glucose Tolerance Test Applicable to Advanced Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1891–92
 59. Unger G, Benozzi SF, Perruzza F, Pennacchiotti GL. Índice triglicéridos y glucosa: un indicador útil de insulinoresistencia. *Endocrinol y Nutr* . 2014;61(10):533–40.
 60. Han T, Cheng Y, Tian S, Wang L, Liang X, Duan W, et al. Changes in triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol may precede peripheral insulin resistance, with 2-h insulin partially mediating this unidirectional relationship: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):154–65.
 61. Silveira LS, Monteiro PA, Antunes BDMM, Seraphim PM, Fernandes RA, Christofaro DGD, et al. Intra-abdominal fat is related to metabolic syndrome and non-alcoholic fat liver disease in obese youth. *BMC Pediatr*. 2013;13(1):115–24.
 62. Cromwell CM, Aichele KR, Oakman JE, Neal MP, Lenzo JM, Perez AN, et al. Carotid Artery IMT, Blood Pressure, and Cardiovascular Risk Factors in Males and Females. *Int J Exerc Sci* . 2016;9(3):482–90.
 63. González-Ruíz K, Zamudio JAA, Martínez-Torres J, Ojeda-Pardo ML, Correa-Bautista JE, Ramírez-Vélez R. Prevalence of Metabolic Syndrome in Colombian Children and Adolescents Aged 9-17 Years Using Three Different Pediatric Definitions. *Med Sci Sport Exerc*. 2016;48:909.
 64. Moran A, Steffen LM, Jacobs DR, Steinberger J, Pankow JS, Hong CP, et al. Relation of C-reactive protein to insulin resistance and cardiovascular risk factors in youth. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1763–8.
 65. Mattsson N, Rönkä T, Juonala M, Viikari JSA, Raitakari OT. The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Intern Med*. 2007;261(2):159–69.
 66. Rao PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol* . 2013;9(8):479–93.
 67. Choudhury BK, Choudhury SD, Saikia UK, Sarma D. Gonadal function in young adult males with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* . 2013;7(3):129–32.

68. Considine R V, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* . 1996;334(5):292–5.
69. Yun JE, Kimm H, Jo J, Jee SH. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations. *Metabolism*. 2010;59(3):424–9.
70. Nascimento H, Costa E, Rocha S, Lucena C, Rocha-Pereira P, Rêgo C, et al. Adiponectin and markers of metabolic syndrome in obese children and adolescents: impact of 8-mo regular physical exercise program. *Pediatr Res*. 2014;6(2):1–7.
71. Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;12(1):15–28.
72. Risérus U, Ärnlöv J, Berglund L. Long-Term Predictors of Insulin Resistance. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2928–33.
73. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(4):299–304.
74. Er LK, Wu S, Chou HH, Hsu LA, Teng MS, Sun YC, et al. Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals. *PLoS One*. 2016;11(3):1–12.
75. Steyerberg EW. Applications of prediction models. In Springer New York; 2009 [cited 2016 Nov 30]. p. 11–31. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-77244-8_2