

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO
PROGRAMA DE GRADOS ACADÉMICOS



**“Índices aterogénicos como predictores de síndrome metabólico en una
cohorta de adultos jóvenes, a 10 años de seguimiento”**

Laura Isabel Jara Rojas

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO MAGISTER EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y
MÉDICAS MENCIÓN EN NUTRICIÓN**

Directora de Tesis Dra. Sandra López Arana

Co – Director de Tesis Dr. Miguel Ángel Rincón Cervera

03 de mayo 2022

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACIÓN TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la candidata

Laura Isabel Jara Rojas

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magister en Ciencias Biológicas y Médicas mención en nutrición en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 03 de mayo de 2022.

Prof. Dra. Sandra López Arana
Director(a) de Tesis

Prof. Dr. Miguel Rincón Cervera
Co-Director de Tesis

COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dra. Gladys Morales Illanes

Prof. Dra. María C. Hernández Rodas

Prof. Dra. Francisca Echeverría González

Prof. Dr. Rodrigo Valenzuela Báez
Presidente Comisión

Dedicatoria

A mis padres por serlo todo,
A mi familia y mis hermosos sobrinos,
A mi Antonia que es luz y
A Juan Francisco, mi compañero de vida.

Agradecimientos

A mis tutores Dr. Miguel Ángel Rincón y Dra. Sandra López, por su dedicación, acompañamiento y paciencia durante el desarrollo de este trabajo, en especial a la Profesora por confiar en mí, acogerme desde el primer y hasta el último día en este programa.

A todos quienes han participado en el desarrollo del proyecto de la cohorte Limache.

A la Universidad de Chile y cada uno de los profesores que tuve la oportunidad de conocer, por los conocimientos y valores entregados durante mi formación.

A mis compañeros de magíster que sin duda hicieron de todo el proceso un espacio amigable de crecimiento profesional y personal.

A mi hermano Dr. Roberto Jara Rojas, por su paciencia y orientación al realizar los análisis estadísticos.

A mi primo Dr. Gabriel Rojas Rojas, por su apoyo y consejos.

Financiamiento

La presente tesis es financiada por: FONDECYT 11190931.

Financiamiento otorgado a la Dra. Sandra Liliana López Arana.

Así mismo, la cohorte Limache ha recibido financiamiento de Wellcome Trust [059448Z7], y los FONDECYT [1010572, 1100414 y 1140453].

Índice

1. Resumen.....	7
2. Abstract.....	8
3. Introducción.....	9
3.1. Síndrome metabólico definición y prevalencia	9
3.2. Síndrome metabólico como factor de riesgo.....	11
3.3. Fisiopatología del síndrome metabólico.....	11
3.4. Índices aterogénicos.....	13
3.5. Importancia de índices aterogénicos.....	14
3.6. Índices aterogénicos y síndrome metabólico.....	14
4. Hipótesis.....	18
5. Objetivo General.....	18
6. Objetivos Específicos.....	18
7. Diseño experimental y Métodos.....	19
7.1. Diseño experimental.....	19
7.1.1. Tipo de estudio.....	19
7.1.2. Población y muestra.....	19
7.1.3. Criterios de inclusión.....	19
7.1.4. Criterios de exclusión.....	20
7.1.5. Descripción de las variables y covariables.....	20
7.2. Métodos.....	22
7.2.1. Cálculo del tamaño muestral.....	22
7.2.2. Recolección de información.....	22
7.2.3. Análisis estadístico.....	23
7.2.4. Consideraciones éticas.....	24
8. Resultados	25
9. Discusión	34
10. Conclusión.....	42
11. Recomendaciones.....	43
12. Bibliografía.....	44
13. Anexos.....	55

1. Resumen

Antecedentes: El síndrome metabólico (SM), asociación de alteraciones metabólicas, aumenta 3 veces el riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular y 5 veces el de presentar Diabetes mellitus 2. En Chile, su prevalencia ha aumentado de forma progresiva. Recientemente se ha descrito que los índices aterogénicos (IA), cocientes entre lípidos plasmáticos, podrían predecir este síndrome, sin embargo, la evidencia es limitada y no hay estudios en población chilena.

Objetivo: Determinar la exactitud diagnóstica de diferentes IA en la predicción de SM, en una cohorte de adultos jóvenes nacidos en el hospital de Limache entre los años 1974 – 1978, a través del uso de curvas ROC a los 10 años de seguimiento.

Metodología: Estudio longitudinal a 541 participantes de la cohorte Limache. Para determinar la exactitud diagnóstica de los IA en la predicción de SM se construyeron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) y se establecieron puntos de corte para los IA, posteriormente se realizaron análisis multivariados de riesgos proporcionales de Cox para determinar los Hazard ratios (HR) y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) entre los IA más idóneos y la ocurrencia de SM. Se verificó el supuesto de proporcionalidad a través del análisis de los residuos de Schoenfeld. Se consideró estadísticamente significativos aquellos valores $p < 0,05$.

Resultados: La incidencia de SM en la cohorte Limache fue de un 30,5% sin diferencias significativas según sexo. Los índices que mostraron mayor poder discriminatorio para SM fueron el índice aterogénico del plasma (IAP) y el índice del cociente entre triglicéridos y colesterol de HDL (TG/HDL-C), con un área bajo la curva (AUC) = 0,82 (IC 95% 0,78-0,86), sin diferencias significativas entre hombres y mujeres. Para el índice TG/HDL el HR = 1,36 (IC 95% 1,26-1,47) y para el IAP HR = 4,16 (IC 95% 2,88-6,02), es decir, por cada unidad que aumenta este índice, se aumenta 4 veces el riesgo de presentar SM. Al estratificar por sexo se obtuvieron valores mayores en las mujeres, pero se mantuvo la asociación estadísticamente significativa para ambos sexos. Los dos índices cumplieron el supuesto de proporcionalidad de Schoenfeld.

Conclusión: El IAP predijo el SM de forma más idónea en ambos sexos, en los participantes de la cohorte Limache, la asociación se mantuvo luego de ajustar por variables confusoras. Así, esta investigación aporta antecedentes suficientes para realizar estudios a nivel nacional y considerar el uso en la práctica clínica del IAP en la predicción del SM.

2. Abstract

Background: The metabolic syndrome (MS), an association of metabolic disorders, increases 3 times the risk of cardiovascular disease and 5 times the risk of diabetes mellitus 2. In Chile, its prevalence has increased progressively. Recently it has been described that atherogenic indexes (AI), plasma lipid ratios, could predict this syndrome, however, the evidence is scarce and there are no studies in the Chilean population.

Objective: Determine the sensitivity and specificity of different AIs as predictors of MS in a cohort of young adults at 10 years of follow-up.

Methods: A longitudinal of 541 participants of the Limache cohort. To determine the diagnostic accuracy of the AIs in predicting MS, ROC curves (Receiver Operating Characteristic) were constructed, and cut-off points were established for the AIs. Multivariate analysis of Cox proportional hazards was subsequently performed to determine the Hazard ratios (HR) and their confidence interval at 95% (95% CI) between the most suitable IAs and the occurrence of MS. The assumption of proportionality was verified through the analysis of Schoenfeld residuals. Being statistically significant those values $p < 0.05$.

Results: The incidence of MS in the Limache cohort was 30.5% with no significant differences by sex. The indexes that showed the greatest discriminatory power for MS were the atherogenic index of plasma (AIP) and the triglyceride divided into HDL cholesterol index (TG/HDL-C), with an area under the curve (AUC) = 0.82 (95% CI 0.78- 0.86), with no significant differences between men and women. The HR = 1.36 (95% IC 1.26-1.47) for the TG/HDL-C index and HR = 4.16 (IC 95% 2.88-6.02) for the AIP, that is, for each unit that this index increases, the risk of presenting MS increases 4 times. When stratifying by sex, higher values were obtained in women, but the statistically significant association was maintained for both sexes. Both indexes met Schoenfeld's proportionality assumption.

Conclusions: The IAP predicted MS more accurately in both sexes, in the participants of the Limache cohort, the association was maintained after adjusting for confounding variables. Thus, this research provides sufficient background to carry out studies at the national level and include the use of IAP in the prediction of MS in clinical practice.

3. Introducción

Según la Organización mundial de la salud (OMS) entre los años 2000 y 2019 las enfermedades cardiovasculares (ECV) han sido la principal causa de muerte en el mundo, donde la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares (ACV) lideran las 10 primeras causas de defunción. Además, dentro de este listado se encuentran otras enfermedades no transmisibles como la diabetes mellitus, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias(1). En Chile, la situación es similar y como en el resto del mundo, las dos principales causas de muerte en el año 2019 fueron la cardiopatía isquémica y los ACV. De igual modo, se mencionan dentro de las 10 principales causas de muerte, enfermedades no transmisibles como Alzheimer, Diabetes mellitus, Cirrosis y Enfermedad renal crónica(2).

En este contexto es relevante reconocer los factores de riesgo de las ECV a modo de poder prevenirlas a tiempo. Dentro de éstos, se han descrito factores de riesgo no modificables tales como edad, género, factores genéticos y antecedentes familiares de ECV(3,4) y factores modificables, en los que encontramos aquellos relacionados con el estilo de vida, como una dieta poco saludable, inactividad física y el tabaquismo. En esta categoría, el Programa de salud Cardiovascular de nuestro país, agrega como factores de riesgo mayores patologías como hipertensión arterial (HTA), diabetes, dislipidemia y enfermedad renal crónica y como factores condicionantes obesidad, obesidad central e hipertrigliceridemia(5). Existe evidencia irrefutable de la asociación de estos factores de riesgo con alteraciones metabólicas, ECV y aumento de la mortalidad(4).

3.1 Síndrome metabólico, definición y prevalencia

La presencia concomitante de una serie de manifestaciones metabólicas anormales, específicamente de dislipidemia, HTA, obesidad central y disglucemia, relacionadas en general a resistencia a la insulina, se denomina síndrome metabólico (SM)(6,7), el cual se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar ECV y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)(8). La definición del SM es controversial y ha variado con el paso de los años, fue descrita en 1998 por la OMS y desde entonces ha sido revisada y modificada por diversos grupos de expertos en varias ocasiones(9), hasta que en el año 2009 la Federación Internacional de Diabetes (IDF); el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI); la Asociación Americana

del Corazón (AHA); la Federación Mundial del Corazón (WHF); la Sociedad Internacional de Aterosclerosis (IAS); y la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad (IASOI), realizaron una declaración conjunta de los criterios para el diagnóstico clínico del SM, en la cual se deben cumplir al menos 3 de los 5 criterios(10) que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico clínico de Síndrome Metabólico

Circunferencia de cintura elevada	Punto de corte específico para cada región
Triglicéridos elevados	≥ 150 mg/dL o en tratamiento farmacológico
Colesterol de HDL disminuido	< 50 mg/dL en mujeres o en tratamiento farmacológico < 40 mg/dL en hombres o en tratamiento farmacológico
Presión arterial elevada	Sistólica ≥ 130 mmHg o en tratamiento farmacológico y/o Diastólica ≥ 85 mmHg o en tratamiento farmacológico
Glicemia en ayunas elevada	≥ 100 mg/dL o en tratamiento farmacológico

Adaptado de Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASOI*. Circulation. 2009;20;120(16)

La prevalencia del SM puede variar según los criterios utilizados para realizar su diagnóstico, ha presentado un aumento progresivo en el tiempo y a pesar de que no se cuenta con datos globales, se estima que es 3 veces más frecuente que la DM2, por lo tanto, su prevalencia a nivel mundial sería de un 25% aproximadamente(11). En Chile, la prevalencia de SM también ha mostrado un aumento progresivo de un 22,6% de acuerdo con datos entregados en la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2003(12), luego a un 35,3% en la ENS 2009-2010(13) a un 40,1% en la última ENS 2016-2017, donde reporta un aumento significativo con la edad y una disminución con los años de estudio(14). Con respecto a la prevalencia de sus componentes por separado, si bien no se cuenta con datos de glicemia y presión arterial alterada, la prevalencia de DM2 ha aumentado de un 9,4% a 12,3% y la HTA se ha mantenido relativamente estable con una prevalencia de 26,9% y 27,6% en los años 2009-2010(13) y 2016-2017(14), respectivamente. Por su parte el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C por sus siglas en inglés) disminuido se presenta en el 45% de los participantes de ambas encuestas y la hipertrigliceridemia aumentó de un 31,2% a un 35,8% entre los años 2009-2010(13) y 2016-2017(14). Mientras que la circunferencia de cintura alterada aumentó de 62,0% a un 73,8% en dichas encuestas(13,15).

3.2 Síndrome metabólico como factor de riesgo

Diversos estudios han mostrado asociación entre el SM y el desarrollo de ECV, DM2, con la progresión de deterioro cognitivo leve a demencia(16) y con varios tipos de cáncer(7), entre ellos hepático, colorrectal, páncreas, endometrio y mama en mujeres post menopáusicas(17). Se ha descrito que el riesgo de presentar DM2 y ECV en individuos con SM es 5 y 3 veces mayor respectivamente. Un meta-análisis mostró que el SM se asoció con un riesgo 2 veces mayor de padecer ECV, específicamente infarto al miocardio y ACV, a su vez reportó un aumento tanto en la mortalidad por ECV como por todas las causas(18). Sumado a lo anterior, recientemente la presencia de SM ha sido relacionada de manera estadísticamente significativa con una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-Cov2 y con una mayor severidad de COVID 19(19). Por lo expuesto previamente, la importancia de la prevención, detección precoz y tratamiento del SM radica en reducir tanto la carga de ECV como la mortalidad en la población general, para estos objetivos es crucial contar con herramientas que permitan identificar individuos de riesgo en una edad temprana, evitando así el desarrollo de patologías. Se han descrito distintos métodos para detectar el riesgo de presentar SM, dentro de los cuales se encuentran: la medición plasmática de leptina(20), homocisteína(21) y de múltiples metabolitos(22), los índices: aterogénicos(23), neutrófilos/linfocitos(24), monocitos/HDL-C(25) y la antropometría, donde destaca el índice cintura/estatura, la circunferencia de cintura(26) y de cuello(27).

3.3 Fisiopatología del Síndrome Metabólico

En relación con su fisiopatología, esta no ha sido del todo dilucidada, pero se ha descrito la obesidad visceral, un estado pro-trombótico, resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado como mecanismos centrales(28,29). Se plantea que la interacción de estos mecanismos podría generar una condición de riesgo sinérgica en el SM(30). Con respecto a la contribución de la dieta en su etiología, los estudios en humanos son menos concluyentes, ya que es difícil garantizar la adherencia a un régimen dietario en condiciones de vida libre y aislar así el efecto de nutrientes específicos en este síndrome(31). Dentro de los que podrían aumentar el desarrollo del SM se encuentran los ácidos grasos saturados y carbohidratos con alto índice glicémico, que a través de la glucolipototoxicidad aumentan la resistencia a la insulina. A pesar de lo anterior, independiente de la composición de macronutrientes de la dieta, la evidencia sugiere que un balance calórico positivo y los estados de sobrenutrición se relacionan con el desarrollo de los

componentes del SM(32). Así la obesidad, genera hipertrofia del tejido adiposo, la que puede afectar al tejido adiposo visceral, que tiene la característica de tener una tasa lipolítica aumentada, por tanto, libera una mayor cantidad de ácidos grasos libres (AGL) y un aumento en la producción de células inflamatorias, hipoxia y estrés oxidativo(33). Estos cambios ocasionan una alteración en la fosforilación del sustrato del receptor de insulina, gestando la resistencia a esta hormona característica de este síndrome, lo que a su vez aumenta la gluconeogénesis hepática, y una vez que los mecanismos de compensación son insuficientes, dan lugar a la hiperglicemia(31,33). Por otra parte, el estado de hipoinsulinemia relativa produce un aumento de la actividad de la lipasa hormono sensible que tiene como resultado un aumento de la lipólisis de triglicéridos (TG) en tejido adiposo con la consecuente liberación a la circulación de AGL los que son transportados al hígado para ser almacenados como TG, estimulando la producción de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C por sus siglas en inglés) lo que genera una hipertrigliceridemia. Este aumento de TG circulantes produce un intercambio de TG mediado por la proteína transportadora de ésteres de colesterol, tanto al HDL-C, lo que acelera su catabolismo terminal, como al colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C por sus siglas en inglés), convirtiéndolo en un sustrato más susceptible para la lipasa hepática. La acción de esta enzima da origen a partículas de LDL-C más pequeñas y densas (más susceptibles a ser oxidadas e infiltrar la pared endotelial), constituyendo así la dislipidemia aterogénica característica del SM(33,34). El desarrollo de la HTA es multifactorial y se puede explicar por una disfunción endotelial causada por la generación de especies reactivas de oxígeno mediada por los AGL, por una activación del sistema simpático inducida por la hiperinsulinemia, inhibición de la enzima óxido nítrico sintasa y los efectos de las citoquinas inflamatorias producidas por el tejido adiposo(33,35). Además de los mecanismos ya descritos es probable que actúen factores genéticos y epigenéticos, sin embargo, los genes identificados solo representan un 10% de la variabilidad del SM(36). Los aspectos más relevantes de la fisiopatología del SM se resumen en la Figura 1.

Si bien la utilidad clínica de realizar el diagnóstico de SM a nivel individual es un punto controversial, dado que no existe un tratamiento específico y el aumento en el riesgo cardiovascular generado es equivalente a la suma de sus componentes (37,38), su asociación a diversas patologías ha generado interés en los investigadores en relación con encontrar diferentes métodos de predecir este síndrome y así poder intervenirlo de forma adecuada.

3.4 Índices aterogénicos

En la práctica clínica, se utilizan las concentraciones aisladas de las fracciones lipídicas, colesterol total (CT) y TG y las distintas lipoproteínas como VLDL, LDL y HDL como marcadores de riesgo cardiovascular, sin embargo, hay evidencia de que su uso no es suficiente. Un ejemplo de esto es que luego de iniciar tratamiento en pacientes con dislipidemia y una vez normalizado el LDL-C, el riesgo cardiovascular persiste elevado en un 50% (39). Es así, como se han investigado distintos cocientes entre los lípidos plasmáticos a los que se les denomina índices aterogénicos (IA), los cuales corresponden a un conjunto de indicadores bioquímicos, que a partir de la relación entre el CT, LDL-C, HDL-C y TG, permiten identificar individuos con riesgo de padecer ECV incluso cuando los componentes lipídicos presentan valores normales(40), dado que aportan información acerca del balance entre lipoproteínas aterogénicas y antiaterogénicas, pues en general, las incluyen en su numerador y denominador respectivamente(41), la Tabla 2 describe los más utilizados y sus puntos de corte para riesgo cardiovascular. En diversos estudios se ha destacado su utilidad en la estimación del riesgo cardiovascular por sobre los lípidos plasmáticos de forma aislada(41,42), la mayor parte de ellos corresponde a estudios transversales(42,43) y de caso-control(44,45). Su uso cobra mayor interés en el caso de los pacientes con SM, ya que la elevación del LDL-C no es una característica del síndrome, si no más bien la presencia de partículas LDL-C pequeñas y densas, por lo que considerar solo esta fracción lipídica subestimaría el riesgo cardiovascular real(46).

Tabla 2. Principales índices aterogénicos

Índice	Autor/año	Punto de corte*	
		Hombres	Mujeres
CT/HDL-C (Castelli)	Kinosian B, 1994(45)	< 4,5	< 4
LDL-C/HDL-C (Castelli 2)	Manninen V, 1992(47)	< 3	< 2,5
TG/HDL-C	Gaziano JM, 1997(48)	< 2	< 2
No HDL-C/HDL-C	Kim SW, 2013(49)	< 4,5	< 4
Log[TG/HDL-C] (IAP)	Dobiášová M, 2001(50)		
ApoB/ApoA-1	Walldius G, 2001(51)	< 0,9	< 0,8

IAP: índice aterogénico del plasma

* Valores obtenidos de Guía clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de la dislipidemia aterogénica en atención primaria (Modificado de: Cocientes Lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. Jesús Millán, Xavier Pintó, Anna Muñoz, Manuel Zúñiga, Joan Rubiés-Prat, Luis Felipe Pallardo et al. Clin Invest Arterioscl. 2010;22(1):25-32(41)).

3.5 Importancia de los índices aterogénicos

Si bien, el Programa de salud cardiovascular de atención primaria en Chile, no estipula el uso de los IA(5) la orientación técnica de dislipidemias de 2018 utiliza el cálculo del colesterol no HDL (No-HDL-C) como tamizaje de esta patología(52) y en el informe del perfil lipídico en este país se incluye el cálculo de la relación CT/HDL-C, como indicador de riesgo cardiovascular, a pesar de que existe evidencia de que el IAP presenta una mayor asociación con ECV(39,53–55). Los IA son importantes porque además de aportar información sobre el balance aterogénico de los lípidos plasmáticos, sus valores elevados se han relacionado con mayor riesgo de obesidad(56), un meta-análisis encontró asociación con riesgo de DM2 y ECV(57), también se ha descrito su asociación con otras enfermedades tales como ACV(58), enfermedad coronaria(45) y aterosclerosis(54,59), con mayor fuerza que los componentes del perfil lipídico por separado, sobre todo al inicio de estas patologías, cuando aún varios de los parámetros lipídicos se encuentran en rango normal, pero su proporción ya ha cambiado, por tanto, el uso de estos índices puede predecir el riesgo de ECV de manera más temprana(60). Además son útiles en el monitoreo del tratamiento de las dislipidemias(41).

3.6 Índices aterogénicos y Síndrome metabólico

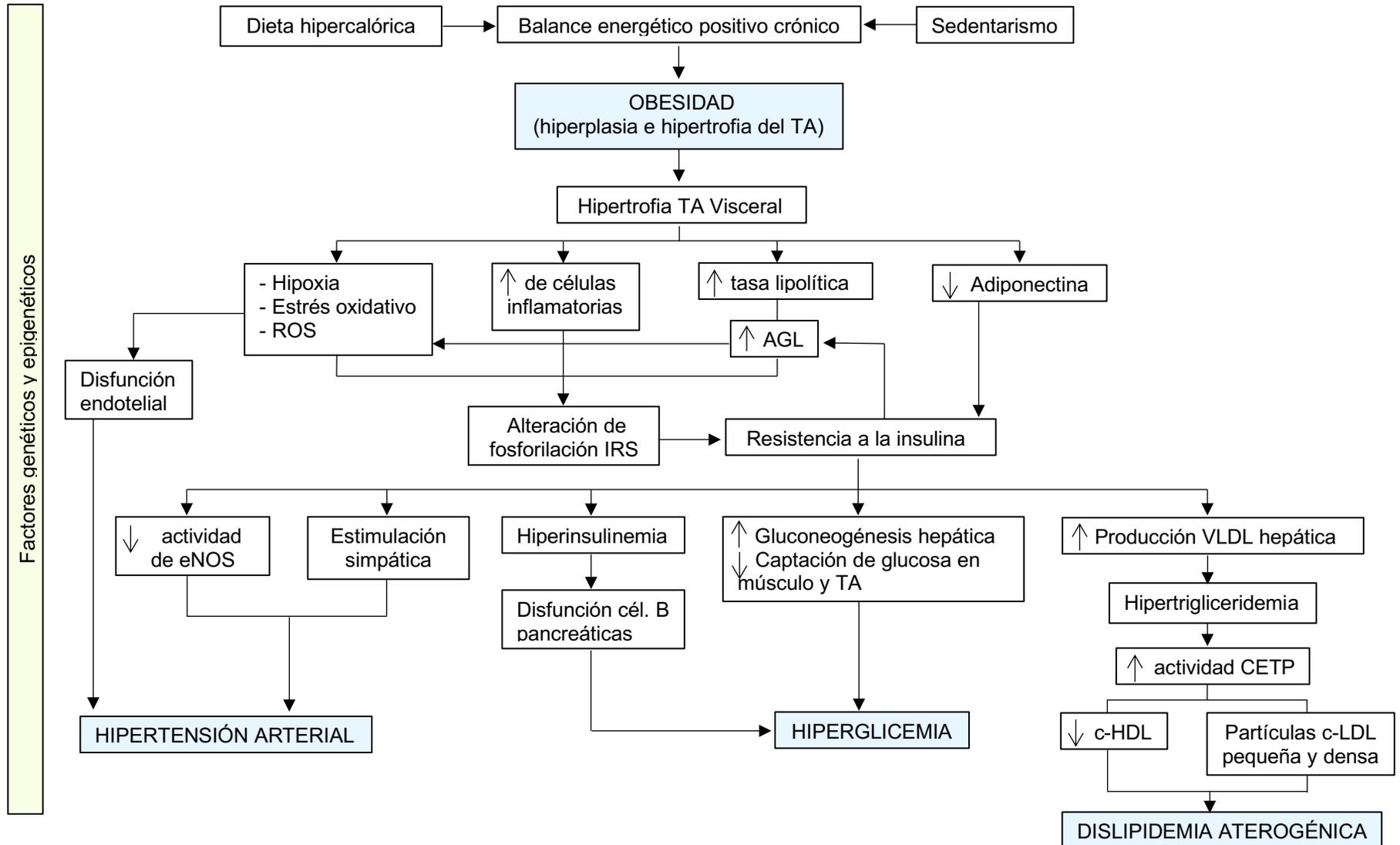
Los estudios que han investigado la asociación entre los distintos IA y SM son limitados y no existen publicaciones en Chile. En población adolescente, destacan dos estudios transversales, Chu et al. 2019 señala la utilidad de los índices CT/HDL-C y TG/HDL-C por sobre el HOMA-IR en la evaluación de riesgo de SM(46), por su parte, Krawczyk et al. 2018 reporta que el índice TG/HDL-C es un buen predictor de SM en niños y adolescentes obesos(61). En América Latina existen cuatro estudios transversales al respecto, González et al. 2016 informan la capacidad predictiva de los índices TG/HDL-C, No-HDL-C y CT/HDL-C sin diferencias significativas entre ellos(62); Kammar et al. 2021 describe para el IAP un AUC de la curva ROC de 0.95 para la predicción del SM(63), mientras que Baez-Duarte et al. 2017 reporta una correlación entre el índice TG/HDL-C y SM(64), lo que coincide con los hallazgos de Díaz-Ortega et al. 2021 que luego de comparar varios IA reporta al TG/HDL-C como el que mejor predice SM(65) Este último índice ha sido ampliamente investigado, principalmente en estudios transversales, donde se ha descrito su asociación con SM(66–68). Por su parte, Huang et al.2020 mostraron que se correlacionaba mejor que el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cintura con

SM(69). Mientras que Gasevic et al. 2014 reportó una superioridad del TG/HDL-C para identificar SM por sobre los índices CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C y No-HDL-C/HDL-C(23). A pesar de lo anterior, solo un estudio compara al TG/HDL-C con el IAP, que es el logaritmo del índice TG/HDL-C. En una cohorte de 15 años de seguimiento Zhang et al. 2019 describe al IAP como un fuerte e independiente predictor de SM con un Hazard ratio (HR) mayor que el del índice TG/HDL-C en hombres(60). Varios autores han reportado la utilidad del IAP en la predicción de SM(63,70,71), el interés y aumento de investigación en los últimos años sobre este índice radica en que corrige la falta de distribución normativa del ratio TG/HDL-C y se correlaciona con las partículas más pequeñas y densas de LDL-C, que son más aterogénicas y características del SM(70). Sin embargo, pocos estudios comparan el poder predictivo de estos índices y en población chilena no hay estudios sobre su utilidad clínica.

Debido a la ausencia de estudios publicados en Chile que relacionen los IA con SM, su probable utilidad por sobre los lípidos plasmáticos aislados para predecir este síndrome, estimar el riesgo cardiovascular, monitorizar respuesta a tratamiento hipolipemiante y sencilla aplicación en la práctica clínica, es que la presente tesis pretende determinar cuál de los siguientes IA: CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C, TG/HDL-C, No-HDL-C/HDL-C y Log [TG/HDL-C], permite predecir el riesgo de SM con mayor sensibilidad y especificidad . Para llevar a cabo esta investigación, se realizó un análisis longitudinal, considerando una cohorte de adultos jóvenes que nacieron en el hospital de Limache entre los años 1974-1978 (pertenecientes a las comunas de Limache y Olmué). La cohorte fue evaluada inicialmente en los años 2000 - 2002 cuando los participantes tenían entre 22 - 28 años de edad y fueron seguidos durante 10 años, observándose la evolución de distintos factores de riesgo cardiovasculares, entre otras variables(72). Bustos et al. 2014 han descrito una prevalencia inicial de SM de 9,3% y luego del seguimiento a 10 años de 27,6% para dicha cohorte(73). Durante los años de nacimiento de los participantes y seguimiento de la cohorte, Chile ha atravesado por una transición epidemiológica y nutricional donde se ha pasado de un predominio de enfermedades por déficit de nutrientes a un predominio de obesidad(74,75). Sumado a lo anterior, la prevalencia inicial relativamente baja, su aumento progresivo a 10 años y la edad de la población, donde las EVC y metabólicas son poco prevalentes y por tanto se pueden prevenir, son los motivos para llevar a cabo este estudio en esta población específica.

Se espera que los IA sean capaces de predecir el SM en la cohorte Limache, de comprobarse esta hipótesis se podrían aportar antecedentes para futuras investigaciones a nivel nacional, con el fin de poder utilizar los IA en la práctica clínica, para poder realizar intervenciones adecuadas en la población adulta joven, antes incluso que los lípidos plasmáticos se alteren de forma individual, y así prevenir la aparición del SM y sus consecuencias en la salud pública e individual.

Figura 1. Fisiopatología del Síndrome metabólico



Elaboración propia. En celeste las manifestaciones del SM. TA tejido adiposo. ROS: especies reactivas de oxígeno. AGL ácidos grasos libres. IRS: sustrato del receptor de insulina. eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial. CETP: proteína de transferencia de esteroides.

4. Hipótesis

El índice aterogénico del plasma predice con mayor sensibilidad y especificidad que otros índices aterogénicos, el diagnóstico de síndrome metabólico en una cohorte de adultos jóvenes nacidos en el hospital de Limache entre los años 1974 – 1978 seguidos por 10 años.

5. Objetivo general

5.1 Determinar la exactitud diagnóstica de diferentes índices aterogénicos en la predicción de síndrome metabólico, en una cohorte de adultos jóvenes nacidos en el hospital de Limache entre los años 1974 – 1978, a través del uso de curvas ROC.

6. Objetivos específicos

6.1 Describir la incidencia de síndrome metabólico en una cohorte de adultos jóvenes nacidos en el hospital de Limache entre los años 1974 – 1978.

6.2 Determinar y comparar la sensibilidad y especificidad de los índices aterogénicos como predictores de síndrome metabólico, en una cohorte de adultos jóvenes nacidos en el hospital de Limache entre los años 1974 – 1978, a través del uso de curvas ROC.

6.3 Evaluar la asociación entre el índice aterogénico que resulte más idóneo y la incidencia de síndrome metabólico luego de ajustar por variables de confusión en una cohorte de adultos jóvenes nacidos en el hospital de Limache entre los años 1974 – 1978.

7. Diseño experimental y Métodos

7.1. Diseño experimental

7.1.1. Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo probabilístico, observacional y longitudinal. Se llevó a cabo un análisis secundario de los datos obtenidos de la cohorte Limache nacidos entre 1974 y 1978 en el hospital de Limache, pertenecientes a las comunas de Limache y Olmué, región de Valparaíso. Se utilizaron los datos recolectados cuando los participantes tenían entre 22 y 28 años y a los 10 años de seguimiento(72).

7.1.2. Población y muestra

De un universo de 3092 nacidos vivos en el Hospital Limache entre enero de 1974 y diciembre de 1978, se seleccionó de forma aleatoria una muestra de 1232 participantes para un estudio inicial sobre salud respiratoria, y de estos, a 998 individuos se les realizó una primera evaluación entre los años 2000 y 2002 que incluyó variables antropométricas, nivel socio económico (NSE) y educacional, encuesta sobre estilos de vida y muestras de sangre. La segunda evaluación se realizó entre los años 2010 y 2012, donde se obtuvieron las mismas variables mencionadas anteriormente en 753 individuos. Los motivos de la pérdida de participantes a los 10 años de seguimiento corresponden principalmente a migración, dirección no disponible, imposibilidad de contacto y en menor medida a rechazo de la participación y muertes(72).

7.1.3. Criterios de inclusión

Participantes de la cohorte Limache que tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento a 10 años, contaron con los siguientes datos: circunferencia de cintura, peso corporal, estatura, presión arterial, glicemia, perfil lipídico, edad, NSE y educacional, hábito tabáquico, consumo de alcohol y actividad física.

7.1.4. Criterios de exclusión

Se excluyeron los casos prevalentes de SM en la evaluación inicial, las pérdidas de seguimiento y aquellos participantes que contaban con información incompleta sobre: edad, sexo, NSE y educacional, hábito tabáquico, consumo de alcohol, actividad física, circunferencia de cintura, peso corporal, estatura, presión arterial, glicemia y perfil lipídico.

7.1.5 Descripción de las variables y covariables

Variable independiente

Índices aterogénicos, de tipo cuantitativa continua. Los IA más utilizados en la literatura se resumen en la Tabla 2(41). Considerando la información disponible de la Cohorte Limache, en esta tesis se calcularon los siguientes IA:

- i) CT/HDL-C; ii) LDL-C/HDL-C; iii) TG/HDL-C; iv) No HDL-C/HDL-C y
v) Log [TG/HDL-C].

Variable dependiente

Síndrome metabólico, es la variable dependiente, de tipo categórica dicotómica. Para este estudio se consideró como diagnóstico de SM cumplir 3 de los 5 criterios definidos en la declaración conjunta de la IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASOI del año 2009(10), cuyos puntos de corte se detallan a continuación:

- Glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dL o en tratamiento farmacológico.
- Colesterol HDL < 50 mg/dL en mujeres o en tratamiento farmacológico.
< 40 mg/dL en hombres o en tratamiento farmacológico.
- Presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o o en tratamiento farmacológico y/o diastólica ≥ 85 mmHg o en tratamiento farmacológico.
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL o en tratamiento farmacológico.
- Circunferencia de cintura ≥ 90 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres, según lo recomendado para población latinoamericana en dicha declaración y lo establecido por el Ministerio de salud de Chile (MINSAL)(76).

Covariables

Tabla 3. Covariables

Covariable	Tipo de variable	Operacionalización
Edad	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Sexo (biológico)	Categórica dicotómica	0 = Mujer 1 = Hombre
Índice de masa corporal (IMC)	Categórica politómica	0 = Bajo peso < 18,5 kg/m ² 1 = Normopeso = 18,5 – 24,9 kg/m ² 2 = Sobrepeso ≥ 25 – 29,9 kg/m ² 3 = Obesidad ≥ 30 kg/m ²
Consumo de alcohol (AUDIT)(77)	Categórica politómica	0 = Riesgo bajo = 0 – 7 puntos 1 = Consumo de riesgo ≥ 8 puntos
Tabaquismo	Cuantitativa continua	Índice paquetes años
Actividad física (IPAQ-SF)(78)	Categórica politómica	0 = Nivel bajo < 600 METs/min/sem 1 = Moderado = 600-3000 METs/min/sem 2 = Nivel alto ≥ 3000 METs/min/sem
Conducta sedentaria	Categórica dicotómica	0 = No, < 8 horas 1 = Si, > 8 horas
Nivel educacional	Cuantitativa discreta	Número de años aprobados
Nivel socioeconómico (ESOMAR)(79)	Categórica politómica	0 = E, Bajo + D, Medio-bajo 1 = Cb, Medio + Ca Medio-alto 2 = B, Alto + A, Muy alto

A través de encuestas y mediciones antropométricas, se evaluaron las covariables sociodemográficas: edad, sexo, nivel educacional y NSE; antropométricas: estatura, peso corporal, IMC; relacionadas con el estilo de vida: tabaquismo (a través de la medición del índice paquetes/año), consumo de alcohol y actividad física. Sus características se resumen en la Tabla 3.

El IMC se determinó con la siguiente fórmula(80): $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m)}$

El índice paquetes años (IPA) se calculó con la siguiente fórmula(81):

$$IPA = \frac{\text{Número de cigarrillos al día} \times \text{número de años fumando}}{20}$$

7.2. Métodos

7.2.1. Cálculo del tamaño muestral

Considerando como variable respuesta el SM y como variable predictora el IAP, con un 5% de nivel de significancia, poder del 90% y una proporción de 32% de SM para adultos entre 25 a 44 años(14), con un tamaño de muestra de 541 participantes con datos disponibles al seguimiento y sin SM, se estimaron diferencias de hasta 6%.

7.2.2. Recolección de información

Las evaluaciones fueron realizadas cuando los participantes tenían entre 22 y 28 años, durante los años 2000-2002 y luego a los 10 años de seguimiento durante los años 2010-2012. Los participantes fueron entrevistados y evaluados por enfermeras o nutricionistas capacitadas y supervisadas de manera permanente(73), quienes aplicaron encuestas sobre estilos de vida obteniéndose datos como edad, sexo, NSE, nivel educacional(82) y hábito tabáquico. Dentro de las mediciones antropométricas la circunferencia de cintura se obtuvo a través de mediciones efectuadas con una cinta flexible, en el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca(83); el peso corporal fue medido en kilogramos en una balanza SECA 700 con precisión de 100g; la estatura con un cartabón con precisión de 1 mm; la presión arterial sistólica y diastólica, se midió en reposo, en dos oportunidades, con un manómetro automático (Omrom 740)(73).

El NSE se clasificó según lo descrito en el manual de aplicación del método ESOMAR(79).

El nivel de actividad física se estimó mediante la encuesta IPAQ-SF (international physical activity questionnaire short form) que categoriza la actividad en alta, moderada o baja, según los METs/min/semana realizados, mediante la misma encuesta se categorizó como conducta sedentaria a aquellos participantes con > 8 horas sentados en un día hábil(78).

El consumo de alcohol se evaluó a través del cuestionario AUDIT (Alcohol use disorders identification test), que clasifica el consumo en riesgo bajo, consumo de riesgo, consumo perjudicial y dependencia de alcohol(77).

A su vez se obtuvieron muestras de sangre con ayuno de al menos 8 horas, las que después de centrifugadas y obtenido el plasma o suero, se guardaron congeladas, para luego ser procesadas

en el Laboratorio de Nutrición de la Pontificia Universidad Católica de Chile, la glicemia se evaluó mediante método enzimático colorimétrico (GOD/PAD method, Human, Alemania), los TG y el CT también con método enzimático (Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH, Alemania), el HDL-C se evaluó por el método de Sieglar y Wu en la primera oportunidad y por método enzimático la segunda vez y el LDL-C a través de la fórmula Friedewald ($LDL-C = CT - (HDL-C + (TG / 5))$)(72,73).

7.2.3. Análisis estadístico

Tanto los análisis descriptivos como inferenciales de este estudio prospectivo se realizaron utilizando el software Stata 15. En primer lugar, se describieron los datos obtenidos. En el caso de las variables cuantitativas se evaluó si presentaban distribución normal con el test Shapiro Wilk, aquellas que distribuyeron de forma normal se presentaron como promedio y desviación estándar, mientras que aquellas que no presentaron una distribución normal como mediana y los percentiles 25 y 75. Así mismo, se utilizaron los test de hipótesis t-de student y U de Mann-Whitney respectivamente para determinar diferencias según sexo. Las variables cualitativas fueron presentadas como frecuencias absolutas y relativas, luego se llevó a cabo una comparación mediante el test de hipótesis de Chi².

Para determinar la exactitud diagnóstica de los diferentes índices aterogénicos en la predicción del SM se construyeron curvas ROC, las cuales representan gráficamente la sensibilidad frente a la especificidad, y su área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) cuantificando el poder discriminatorio de cada índice aterogénico, al indicar su capacidad para clasificar correctamente a los participantes con SM y a aquellos que no presentan síndrome metabólico.

Por último, con los índices que mostraron mejor poder predictivo y discriminatorio, se realizaron análisis multivariados de riesgos proporcionales de Cox para determinar los HRs y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC 95%) entre los IAs y la ocurrencia de SM. Se verificó el supuesto de proporcionalidad a través del análisis de los residuos de Schoenfeld. Se consideró como estadísticamente significativo aquellos valores $p < 0,05$ (84).

7.2.4. Consideraciones éticas

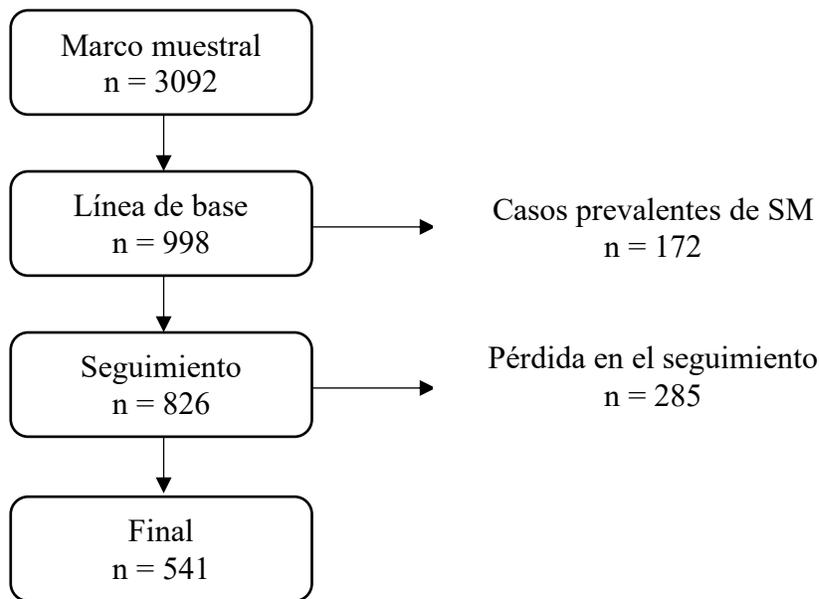
El estudio del cual deriva este proyecto de tesis fue aprobado por el Comité de Ética para seres humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (Proy. N° 067-2013). Previo a la realización de las encuestas y mediciones, todos los participantes firmaron un consentimiento informado (Anexo 1 y 2). Este consentimiento informa acerca de las fases del estudio (encuestas, mediciones, extracción de sangre), indica que la participación es voluntaria, pudiendo retirarse en cualquier momento si lo desea y confidencial.

Toda información derivada del presente estudio se conservará de forma confidencial.

8. Resultados

Se llevó a cabo un análisis secundario de los participantes de la cohorte Limache nacidos entre 1974 y 1978 en el hospital de Limache, pertenecientes a las comunas de Limache y Olmué, región de Valparaíso. De 998 participantes evaluados entre los años 2000-2002, se excluyeron 172 por ser casos prevalentes de SM, luego de las pérdidas de seguimiento se obtuvo 541 participantes para el análisis estadístico. (Figura 2)

Figura 2. Población y muestra incluida en análisis estadístico.



A continuación, se presentan los resultados obtenidos del análisis de datos en la muestra estudiada. Las Tablas 4 y 5 resumen las características antropométricas, bioquímicas, sociodemográficas y estilos de vida de los participantes durante el periodo de 2010-2012. La mediana de edad fue de 34,9 años ($P_{75-25} = 36,3-33,9$), el 33,3% de los participantes pertenece al sexo masculino, mientras que el 66,7% al sexo femenino.

Con respecto al nivel educativo, si bien se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres, la mediana para ambos sexos fue de 12 años aprobados, siendo las mujeres quienes tuvieron un mayor nivel educacional. Mientras que en el NSE no se encontraron diferencias significativas por sexo y la mayoría de los participantes fueron catalogados dentro del nivel medio y medio alto, con un 47,7% y 43,4% respectivamente.

Tabla 4. Características Cohorte Limache 2010-2012

Característica	Total n = 541	Femenino n = 361	Masculino n = 180	p- valor
Edad (años) Mediana (P ₂₅₋₇₅)	34,9 (33,9-36,3)	34,8 (33,8-36,2)	35,3 (34,3-36,5)	<0,01 ^a
Nivel educativo (último año aprobado) Mediana (P ₂₅₋₇₅)	12 (9-12)	12 (10-13)	12 (9-12)	<0,01 ^a
Nivel socio económico (ESOMAR) (%)				0,44 ^b
<i>Medio-Bajo (D y E)</i>	59 (10,9%)	35 (9,7%)	24 (13,3%)	
<i>Medio (Ca y Cb)</i>	247 (47,7%)	167 (46,3%)	80 (44,4%)	
<i>Medio alto (A y B)</i>	235 (43,4%)	159 (44,0%)	76 (42,2%)	
Actividad Física (IPAQ abreviada) (%)				<0,01 ^b
<i>Leve</i>	122 (22,5%)	94 (26,0%)	28 (15,5%)	
<i>Moderada</i>	223 (41,3%)	171 (47,4%)	52 (29,3%)	
<i>Intensa</i>	196 (36,2%)	96 (26,6%)	100 (55,3%)	
Conducta sedentaria (%)				<0,01 ^b
<i>Si</i>	122 (22,6%)	94 (26,1%)	28 (15,0%)	
<i>No</i>	419 (77,4%)	267 (73,9%)	152 (85,0%)	
Consumo de alcohol (AUDIT) (%)				<0,01 ^b
<i>Riesgo bajo</i>	488 (90,2%)	351 (97,2%)	137 (76,1%)	
<i>De riesgo</i>	45 (8,3%)	10 (2,8%)	35 (19,4%)	
<i>Perjudicial</i>	5 (0,9%)	0	5 (2,8%)	
<i>Dependencia</i>	3 (0,6%)	0	3 (1,7%)	
Hábito tabáquico (IPA) Mediana (P ₂₅₋₇₅)	3,8 (1,7-7,5)	3,1 (1,5-6,0)	5,2 (2,3-9,4)	<0,01 ^a
IMC (kg/m ²) Mediana (P ₂₅₋₇₅)	27,1 (24,1-30,2)	27,6 (24,6-30,7)	26,5 (23,9-28,6)	<0,01 ^a
IMC (%)				<0,01 ^b
<i>Bajo peso</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<i>Normo peso</i>	167 (30,9%)	102 (28,3%)	65 (36,1%)	
<i>Sobrepeso</i>	231 (42,7%)	148 (41,0%)	83 (46,1%)	
<i>Obesidad</i>	143 (26,4%)	111 (30,7%)	32 (17,8%)	
Obesidad central (%)				<0,01 ^b
<i>Si</i>	385 (71,2%)	287 (79,5%)	98 (54,4%)	
<i>No</i>	156 (28,8%)	74 (20,5%)	82 (45,6%)	

^a Test de U de Mann-Whitney^b Test de Chi²

En cuanto a los estilos de vida, hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres en la actividad física, el consumo de alcohol y tabaco. Un 55,3% de los hombres practicaba actividad física clasificada como intensa, mientras que solo el 26,6% de las mujeres presentaba este nivel de actividad. La mayoría de los participantes presentó un consumo de alcohol de bajo riesgo,

sin embargo, en hombres hubo una mayor prevalencia de consumo de riesgo (19,4%), perjudicial (2,8%) e incluso existe un 1,7% con dependencia a esta sustancia. A su vez, el consumo de tabaco arrojó una mediana de IPA de 3,1 en mujeres y 5,2 en hombres. El IMC mostró diferencias significativas entre hombres y mujeres con una mediana de 26,5 y 27,6 kg/m² respectivamente, lo que se clasifica como sobrepeso. En el caso de las mujeres el 30,7% presentó un IMC en rango de obesidad.

Tabla 5. Componentes del Síndrome metabólico Cohorte Limache 2010-2012

Característica	Total n = 541	Femenino n = 361	Masculino n = 180	p- valor
Circ. Cintura (cm) Mediana (P ₂₅₋₇₅)	90,0 (82,2-97,4)	89,0 (81,5-97,5)	91,2 (85,3-97,2)	0,07 ^a
Presión sistólica ¹ (mmHg) Mediana (P ₂₅₋₇₅)	115,0 (105,5-125,5)	113,0 (104,0-123,0)	120,0 (111,5-130,0)	<0,01 ^a
Presión diastólica ¹ (mmHg) Mediana (P ₂₅₋₇₅)	71,5 (64,5-78,5)	71,5 (64,0-78,5)	71,5 (66,0-79,0)	0,18 ^a
Glicemia (mg/dl) Mediana (P ₂₅₋₇₅)	91 (84-105)	89 (83-96)	94 (87-100)	<0,01 ^a
HDL(mg/dl) Mediana (P ₂₅₋₇₅)	46,0 (38,0-54,0)	45,0 (38,0-53,0)	46,5 (38,5-56,0)	0,21 ^a
Triglicéridos (mg/dl) Mediana (P ₂₅₋₇₅)	107 (76-156)	101 (73-146)	116,5 (84-171)	<0,01 ^a

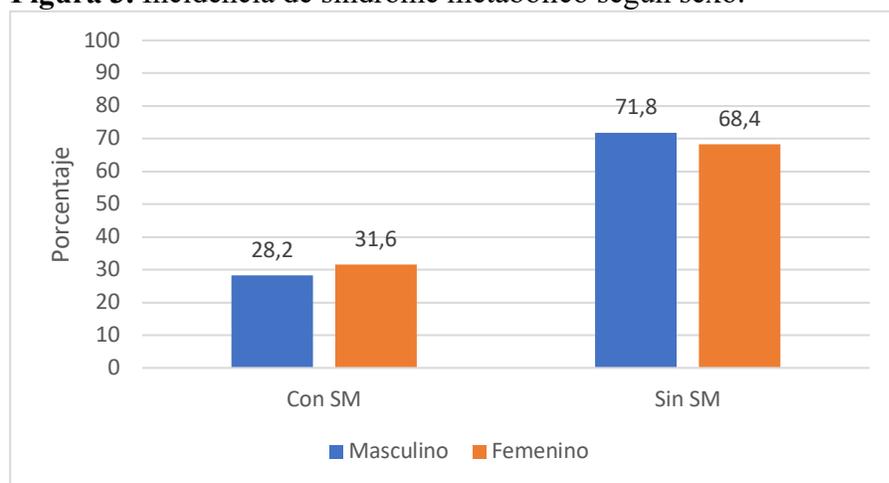
^a Test de U de Mann- Whitney

¹ n menor al total

Referente a los componentes del SM (Tabla 5), a diferencia de la presión arterial diastólica y HDL-C, se observaron diferencias estadísticamente significativas por sexo en presión arterial sistólica, obesidad central, glicemia y triglicéridos; en todas estas variables las mujeres tuvieron valores menores que los hombres. Sin embargo, destaca que un 79,5% de las mujeres vs un 54,4% de los hombres presentaron una circunferencia de cintura por sobre el límite establecido por el MINSAL, siendo este el criterio con mayor prevalencia en la cohorte, seguido por el HDL-C disminuido que se presentó en un 65,4% de las mujeres y un 28,4% de los hombres, estos resultados se resumen en el Anexo 3. La incidencia general para SM fue de un 30,5%, lo que corresponde al 28,2% de los hombres (IC 95%=21,4-36,2%) y 31,6% de las mujeres (IC 95%=26,6-37,3%), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Figura 3). De las personas con SM sólo el 3,8% presentó los 5 criterios, lo que se evidenció solo en mujeres, mientras que la mayoría presentó 3 de ellos correspondiendo a un 77,5% de los hombres y un 72,0% de las mujeres, destaca que el criterio que más se presentó fue la circunferencia de cintura elevada con un 94%, seguido del HDL-C disminuido (69,2%) y

TG elevados (65,4%). En el Anexo 4 se presentan las tablas que resumen el número de criterios de SM, la presencia y frecuencia de cada componente del SM en los pacientes que cumplen criterios diagnósticos.

Figura 3. Incidencia de síndrome metabólico según sexo.



*No se encontraron diferencias estadísticamente significativas por sexo con test de Chi² (p = 0,46).

Sobre los IA (Tabla 6), la mayoría no tuvo una distribución normal en la población, excepto el IAP por lo que sus resultados se expresaron como promedio y desviación estándar. Para el índice CT/HDL-C la mediana fue de un 3,91, es decir, el 50% de los participantes se ubicó dentro de los valores normales para riesgo aterogénico. No se observaron diferencias significativas según sexo y destaca que al menos un 25% de hombres y mujeres presentaron un riesgo elevado ya que su P₇₅ es mayor a 4,5.

La mediana del índice LDL-C/HDL-C fue de 2,39 y si bien no hubo diferencias significativas por sexo, los resultados son concordantes con el índice anterior ya que un 25% de los participantes presentó un riesgo elevado, con un P₇₅ de 3,13 para mujeres y 3,16 para los hombres (puntos de corte de 2,5 y 3,0 respectivamente).

El 50% de los participantes tuvo un índice No HDL-C/HDL-C menor a 2,91, sin diferencias significativas según sexo y destaca un riesgo aterogénico bajo en al menos el 75% de la muestra, dado que tanto hombres como mujeres tuvieron un P₇₅ bajo el punto de corte.

En cuanto al índice TG/HDL-C el 50% se encontró en rango de riesgo elevado con una mediana de 2,29 en mujeres y 2,64 en hombres ($p < 0,05$). En ambos sexos el valor fue > 2 , lo que ha sido relacionado con un número elevado de partículas de LDL-C pequeñas y densas.

Finalmente, el promedio del IAP fue de 0,88 en la población estudiada, siendo significativamente más alto en hombres (0,95) que en mujeres (0,85), lo que sitúa al menos al 50% de los participantes en un riesgo cardiovascular elevado ya que supera ampliamente a puntos de corte descritos (0,24)(85).

Al comparar los índices estudiados según la presencia de SM, se encontró diferencias estadísticamente significativas en todos ellos, excepto el índice LDL-C/HDL-C, obteniéndose valores más elevados en aquellos individuos que cumplieron criterios para el diagnóstico de SM (Anexo 5).

Tabla 6. Índices aterogénicos según sexo

Índice	Total	Femenino	Masculino	p-valor
CT/HDL-C Mediana (P ₂₅₋₇₅)	3,91 (3,31-4,56)	3,94 (3,35-4,63)	3,87 (3,28-4,51)	0,16 ^a
LDL-C/HDL-C Mediana (P ₂₅₋₇₅)	2,39 (1,86-3,14)	2,39 (1,89-3,13)	2,37 (1,73-3,16)	0,63 ^a
TG/HDL-C Mediana (P ₂₅₋₇₅)	2,43 (1,65-3,43)	2,29 (1,62-3,36)	2,64 (1,86-3,66)	$< 0,05^a$
NoHDL/HDL-C Mediana (P ₂₅₋₇₅)	2,91 (2,31-3,56)	2,94 (2,35-3,63)	2,87 (2,28-3,50)	0,16 ^a
IAP Promedio (DE)	0,88 (0,53)	0,85 (0,52)	0,95 (0,53)	$< 0,05^c$

^a Test de U de Mann-Whitney

^c Test t de Student

DE = Desviación estándar

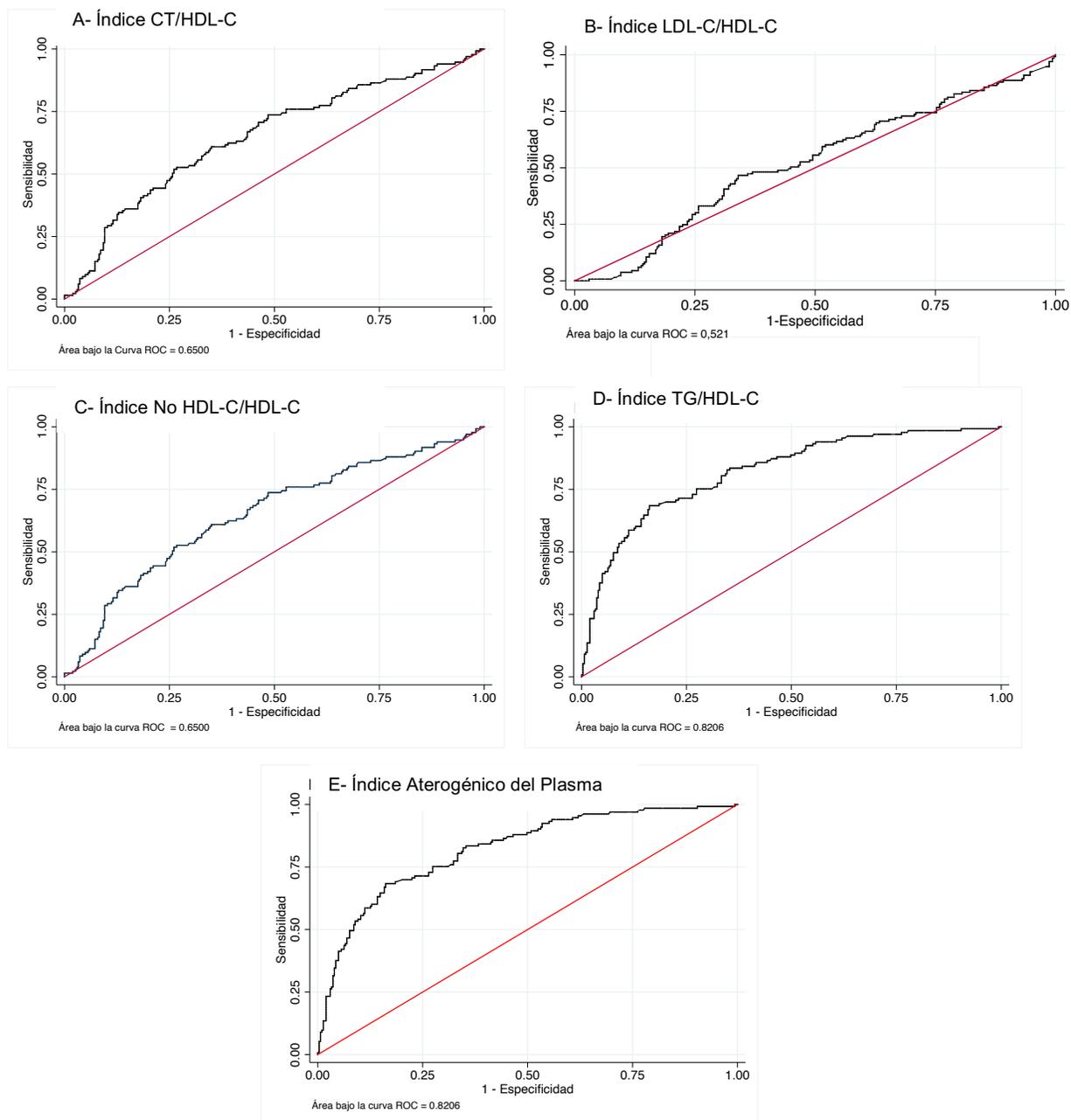
Posteriormente, a través del análisis del AUC de las curvas ROC, se comparó la capacidad predictiva de cada IA para SM, donde se observó que los índices con mejor poder discriminatorio fueron el IAP y el índice TG/HDL-C con un AUC = 0,82 (IC 95% = 0,78-0,86), es decir, ambos tienen un 82,1% de probabilidad que su predicción de SM sea acertada. El análisis de curvas ROC de estos índices según sexo se resume en el Anexo 6, donde se destaca que a pesar de que el AUC fue mayor en mujeres (0,85 vs 0,77), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas curvas ($\text{Chi}^2 = 0,12$). El poder discriminatorio del

índice No HDL-C/HDL-C y CT/HDL-C para identificar individuos con SM fue el mismo con un AUC = 0,65 (IC 95% = 0,59-0,71). El índice de LDL-C/HDL-C fue el que peor predijo SM con un AUC = 0,52 (IC 95%= 0,46-0,58) cuyo intervalo de confianza pasa por la línea de no discriminación. Los gráficos de las curvas ROC obtenidas se presentan en la Figura 4. Los puntos de corte para cada índice fueron calculados considerando la mayor sensibilidad y especificidad de manera conjunta y se detallan en la Tabla 7.

Tabla 7. Puntos de corte de los índices aterogénicos

Índice	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Precisión
CT/HDL-C	4,02	61%	65%	63,8%
LDL-C/HDL-C	2,73	47%	66%	60,1%
TG/HDL-C	3,11	68%	84%	79,1%
No HDL/HDL-C	3,06	59%	66%	63,9%
IAP	1,13	68%	83%	79,1%

Figura 4. Curvas ROC índices aterogénicos



Por último, a través de análisis multivariados de riesgos proporcionales de Cox, se estimaron los HRs con sus respectivos IC al 95% para evaluar la asociación entre los índices TG/HDL-C e IAP y la incidencia de SM, dado que sus AUC de la curva ROC fueron las más altas. La Tabla 8 resume los resultados para cada índice. Para los modelos ajustados se tuvieron en cuenta las

siguientes variables: sexo, actividad física, consumo de tabaco, consumo de alcohol, nivel educacional y NSE.

El índice TG/HDL-C presentó un HR de 1,40 (IC 95%=1,31-1,50) para la predicción de SM en el modelo sin ajustar, mientras que el valor del HR fue de 1,36 (IC 95%=1,26-1,46) para el modelo 4 ajustado por las variables que se relacionaron de forma significativa con el desarrollo de SM, edad e IMC, lo que indica que por cada unidad que aumenta el índice TG/HDL-C, se aumenta en un 36% el riesgo de presentar SM. Al estratificar por sexo, el HR fue levemente mayor en mujeres y se apreció un aumento en los IC, sin embargo, la relación se mantuvo y los resultados siguieron siendo estadísticamente significativos. El Anexo 7 resume los modelos para ambos índices estratificados según sexo.

El IAP presentó un HR de 5,08 (IC 95%=3,58-7,21) para la predicción de SM en el modelo sin ajustar, en tanto, el valor del HR para el modelo 4 ajustado por las variables edad e IMC fue de 4,16 (IC 95%=2,88-6,02), es decir, por cada unidad que aumenta el IAP, se aumenta 4 veces el riesgo de presentar SM. Al igual que para el índice anterior, al estratificar por sexo, el HR fue mayor en mujeres que en hombres, manteniendo la asociación estadísticamente significativa para ambos sexos.

Todos los modelos, para ambos índices, resultaron ser estadísticamente significativos con un valor $p < 0,01$. El análisis de los residuos de Schoenfeld reporta que en ambos índices se cumple el supuesto de proporcionalidad.

Tabla 8. Hazard ratio con intervalo de confianza al 95% para la incidencia de SM según el IAP e índice TG/HDL-C

Índices	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 4	
	HR (IC 95%)	P valor						
IAP	5,08 (3,58-7,21)	< 0,01	5,63 (3,66-8,67)	< 0,01	4,72 (3,02-7,36)	< 0,01	4,16 (2,88-6,02)	< 0,01
TG/HDL-C	1,40 (1,31-1,50)	< 0,01	1,45 (1,31-1,59)	< 0,01	1,41 (1,28-1,55)	< 0,01	1,36 (1,26-1,47)	< 0,01

Modelo 1: No ajustado

Modelo 2: ajustado por variables de estilo de vida (actividad física (nivel bajo, moderado, alto), consumo de tabaco (medido en IPA) y de alcohol (riesgo bajo, consumo de riesgo)).

Modelo 3: Modelo 2 + edad (años cumplidos), sexo (hombre, mujer), estado nutricional (bajo peso, normo peso, sobrepeso, obesidad), nivel educacional (años de estudio aprobados) y NSE (bajo, medio, alto)).

Modelo 4: ajustado por variables con significancia estadística (edad e IMC).

9. Discusión

En esta tesis se realizó un análisis secundario que incluyó a 541 adultos jóvenes nacidos entre 1974 y 1978 en el hospital de Limache, pertenecientes a las comunas de Limache y Olmué. La mediana de edad fue de 34,9 años, siendo el 33,3% de los participantes de sexo masculino y el 66,7% de sexo femenino. La incidencia de SM en la población estudiada fue de un 30,5%, dentro de sus componentes presentaron diferencias significativas según sexo la presión arterial sistólica, nivel de triglicéridos, glicemia y obesidad abdominal, las tres primeras con valores menores en las mujeres. En cuanto a los IA, el cociente TG/HDL-C y el IAP fueron los que obtuvieron una mayor AUC = 0,82 (IC 95%= 0,78-0,86) sin diferencias significativas entre hombres y mujeres, a diferencia de sus valores promedio. Al realizar los análisis de Cox se observó una asociación estadísticamente significativa entre el índice TG/HDL-C y el IAP y la incidencia de SM, la cual al ser ajustada por variables sociodemográficas y del estilo de vida se vio levemente atenuada, pero no perdió su significancia, HR=1,36 (1,26-1,47) y HR = 4,16 (IC 95% 2,88-6,02), respectivamente.

En la cohorte la incidencia de SM fue de un 30,5%, siendo levemente más frecuente en las mujeres ($p = 0,46$), manteniendo la tendencia encontrada en otros estudios de cohorte donde la incidencia del SM es mayor en mujeres(86,87). La no significancia estadística, se puede explicar por el grupo etario de los participantes, ya que se ha descrito que el riesgo cardiovascular y alteraciones metabólicas aumentan en mujeres postmenopáusicas(88). Similares resultados fueron reportados en una cohorte de mujeres en India, con un 29% de incidencia, pero con una media de seguimiento de 2 años, por lo que la velocidad de aparición de SM en esa población es mayor(89). Mientras que un meta-análisis realizado en población iraní, que incluyó a 20 estudios de cohorte con una media de seguimiento de 6 años, mostró valores menores con una incidencia de 9,8%(90).

En general en Chile y América Latina los estudios han reportado la prevalencia, es decir, los casos existentes en un periodo determinado. En nuestro país la última ENS informó un 41,2% en la población general, no obstante en el rango de edad 25-44 años el resultado fue menor con un 32,0% de la muestra, cabe destacar que a nivel nacional la prevalencia es levemente mayor

en los hombres(14). Sin embargo, en Latino América, una revisión sistemática que incluyó datos de 10 países de la región, reportó una tendencia contraria con una prevalencia de 24,9% en la población general, un 25,3% en mujeres y 23,2% en hombres(91). A nivel mundial, no hay datos precisos, pero se estima que su prevalencia es de un 20-25%(10,11). Es relevante mencionar, que tanto la prevalencia como la incidencia varían según el criterio diagnóstico que se utilice, la edad, tipo de población (urbana o rural), NSE, entre otros(92).

Dentro de las variables estudiadas destaca que el 26,4% de los participantes presentó un IMC en rango de obesidad, cifra similar al 25,1% reportado en la ENS 2009-2010(13) y menor al 40,2% descrito en la ENS 2016-2017 para los participantes entre 30 y 49 años(15). Esto último se debe al aumento progresivo de la obesidad en los últimos años y al rango etario de los participantes de esta cohorte. A su vez se ha descrito que la obesidad disminuye con los años de estudio y NSE, lo que es concordante con lo observado en este estudio con una mediana de 12 años de estudios, un NSE medio y medio alto en la mayoría de los individuos. Sumado a ello, el 36,2% de los participantes realizaban actividad física intensa. Se mantuvo la tendencia observada a nivel nacional y latinoamericano de que las mujeres presentan una mayor prevalencia de obesidad que los hombres(93). En relación con la circunferencia de cintura, si bien los hombres presentaron una mediana mayor a las mujeres, éstas tienen una prevalencia mayor de obesidad central correspondiente a 79,5% vs el 54,4% de los hombres. Estos resultados difieren a lo reportado por la ENS 2009-2010 donde la prevalencia fue mayor en hombres (63,6% vs 60,5%), cabe destacar que en dicha encuesta se consideró como punto de corte de circunferencia de cintura > 87 cm en hombres y > 82 cm en mujeres(13), mientras que en la ENS 2016-2017 donde se utilizó el mismo punto de corte que en esta tesis, los resultados fueron similares con un 80,6% en mujeres y 66,7% en hombres(15).

Con respecto a los IA, los puntos de corte para riesgo cardiovascular se han establecido en estudios anteriores(41), no obstante no existe un consenso con respecto a qué puntos de corte resultan óptimos para diagnosticar o predecir SM y en Chile no hay estudios publicados a la fecha sobre puntos de corte de los índices ni análisis de curvas ROC. Además los valores reportados en la literatura son bastante heterogéneos, y van desde 3,5 a 5,4 para CT/HDL-C (42,60); 1,8 a 3,0 LDL-C/HDL-C(23,60); 0,8 a 6,6 TG/HDL-C(23,42); 2,6 a 4,4 NoHDL/HDL-

C(23,42) y 0,07 a 0,8 IAP(42,70), sin embargo, los resultados de esta tesis son similares a los reportados en otros países de América Latina(42,62–64). También, al igual que en otros estudios(62,64,66,71), se observó que todos los valores de los índices son mayores en aquellos participantes que presentaron SM, lo que fue estadísticamente significativo en todos los casos menos en el índice LDL-C/HDL-C, sin embargo, al contrario de lo reportado en esos estudios, en esta tesis sólo se encontró diferencias significativas por sexo en IAP y TG/HDL-C.

En relación a los resultados obtenidos para las AUC de las curvas ROC, los índices que mejor predijeron el SM fueron el IAP y TG/HDL-C, ambos con un AUC = 0,82. Luego de realizar el análisis de estos índices según sexo, si bien sus valores presentaron diferencias significativas, por lo tanto los puntos de corte para la predicción de SM fueron distintos y el AUC fue mayor en mujeres, esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($\text{Chi}^2=0,12$), por lo que no se justificaría utilizar puntos de corte distintos por sexo en esta cohorte. Sin embargo se observó que dichos puntos presentaron valores menores en mujeres, lo cual deberá corroborarse en un estudio que incluya una cifra proporcional de hombres y mujeres, cabe destacar que el 66,7% de las participantes de este estudio pertenecen al sexo femenino.

Los hallazgos de la presente tesis en relación con el IAP coinciden con lo publicado en la literatura, Kammar García et al. 2021 reportaron un AUC = 0,95 en la detección de SM para el IAP con una sensibilidad del 92% y especificidad del 81% considerando 0,21 como punto de corte en jóvenes mexicanos(63), por su parte Li et al. 2021 reportaron en una población asiática un AUC = 0,91 para dicho índice con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 81%(71), estas leves diferencias se pueden explicar por varios factores, primero ambos estudios presentaban un n mayor, con 1004 y 7670 participantes respectivamente, también las edades difieren con las de nuestro estudio, por una parte los participantes mexicanos tenían entre 18 y 22 años, mientras que Li incluyó a personas entre 20 y 97 años, en ambos estudios se observó un valor del IAP menor al encontrado en esta tesis, por último, Kammar utiliza como punto de corte de circunferencia de cintura 90 cm para hombres y 85 cm para mujeres y por su parte, los participantes de Li no pertenecen a una muestra de la población general, sino a individuos con un NSE más alto pertenecientes a un centro de promoción de salud(63,71).

Con respecto al índice TG/HDL-C, se han reportado resultados bastante similares a los nuestros, González et al. 2016 describen un $AUC = 0,83$ en una población de adultos venezolanos con un punto de corte de 4,7, mayor al encontrado en este estudio(62), mientras que Gasevic et al. 2014 reporta un $AUC = 0,86$ para dicho índice en una población de europeos y asiáticos con una sensibilidad de 84% y especificidad de 80,1%, para un punto de corte de 1,62, mucho menor al reportado en otros estudios(23), recientemente Díaz Ortega et al. 2021 en una población de adultos peruanos informaron un valor menor con un $AUC = 0,75$ para este índice, con un punto de corte de 2,23, lo cual puede tener relación con que en dicho estudio la medición de parámetros bioquímicos se llevó a cabo a través de una muestra capilar y se utilizó como criterio diagnóstico de SM el ATP III (Adult Treatment Panel III) siendo el punto de corte de circunferencia de cintura 102 cm para hombres y 88 cm para mujeres(65). Si bien las AUC reportadas, en general son semejantes, los puntos de corte son bastante disímiles, lo que parece indicar que sería adecuado utilizar distintos puntos de corte para cada población.

En cuanto a los estudios que han comparado varios de los IA incluidos en esta tesis, estos muestran una superioridad del cociente TG/HDL(23,62,65), lo que es concordante con nuestros resultados, donde los índices de CT/HDL-C y No HDL/HDL-C están más cercanos a la línea de no discriminación ($AUC = 0,65$), situación que se acentúa en el índice LDL-C/HDL-C ($AUC = 0,52$) donde su intervalo de confianza pasa por dicha línea, por lo que, en esta cohorte no serían un método adecuado para detectar SM.

Referente a los HRs, ambos índices mostraron asociación positiva con la incidencia de SM, siendo estadísticamente significativa en todos los modelos, lo que confirma que se relacionan con un mayor riesgo de SM. Si bien la mayoría de los modelos ajustados presentaron una variación menor tanto en el IAP como en el índice TG/HDL-C, el modelo 4, ajustado por edad e IMC variables que obtuvieron valores estadísticamente significativos en relación con el SM, presentó un descenso mayor en el HR de ambos índices (4,1 y 1,4 respectivamente), lo que no se aprecia en otros estudios internacionales, donde a mayor ajuste de variables el efecto es menor(60,71).

Tanto en Chile como en Latino América, no hay estudios publicados que incluyan valores de HRs para los IA en la predicción de SM. A nivel mundial hasta la fecha hay 2 estudios realizados en población asiática, Zhang et al. 2019, en un estudio de cohorte a 15 años de seguimiento en población china, reportó para IAP en la predicción de SM valores de HRs más altos a lo encontrado en nuestros análisis, con un HR no ajustado de 30,73 en hombres y 2,58 en mujeres (no significativo), mientras que al ajustar por variables de estilo de vida y los componentes del SM los valores, al igual que en esta tesis disminuyen, pero siguen siendo más elevados con un 11,75 en hombres y un 2,35 en mujeres (no significativo), en la cohorte estudiada por Zhang el 61,6% de los participantes fueron de sexo masculino, lo que puede explicar la diferencia con los resultados obtenidos en esta tesis(60). En cuanto a los valores descritos para el índice TG/HDL-C los valores son más similares a los resultados obtenidos en esta tesis con un HR 2,06 en hombres y un 1,19 en mujeres (no significativo) en el modelo no ajustado, y al ajustar por las variables antes mencionadas los valores reportados continúan sin ser estadísticamente significativos tanto para hombres como para mujeres(60). Li et al. 2021, en un estudio de cohorte a 9 años de seguimiento en población taiwanesa informó para el IAP en la predicción de SM un HR de 13,44 en hombres y 69,14 en mujeres en el modelo sin ajustar, mientras que el modelo ajustado por variables demográficas, antropométricas y bioquímicas mostró un HR de 8,53 en hombres y 38,47 en mujeres, siendo todos los valores obtenidos estadísticamente significativos(71), en esta tesis se observa la tendencia encontrada por Li, de que el IAP tiene un HR mayor en mujeres (Anexo 7). Si bien los valores son discordantes, coinciden en que la relación entre el IAP y la incidencia de SM existe en ambos sexos. Estos resultados se pueden explicar por las diferencias en las poblaciones estudiadas, como raza, edad, número de participantes, origen, proporción de cada sexo en la muestra total e incidencia de SM.

La superioridad del IAP y del cociente TG/HDL, puede explicarse porque ambos índices incluyen 2 de los 5 criterios diagnósticos de SM y valores elevados se han relacionado con la presencia de HTA y obesidad abdominal(57,63,70), ambos componentes de SM. A su vez niveles de TG elevados y HDL-C disminuidos se han asociado a la presencia de estrés oxidativo y resistencia a la insulina, componentes centrales en el desarrollo del SM(70). Esta insulino resistencia además induce disfunción endotelial la que está asociada a la génesis de la HTA(63).

Por último, ambos índices se han relacionado con partículas de LDL-C densas y pequeñas(62,68,70) que son características de la dislipidemia aterogénica propia de este síndrome(34).

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, si bien los resultados del análisis de las curvas ROC indicaron que el IAP y TG/HDL-C clasifican de manera adecuada a personas con SM con la misma precisión, al analizar sus HRs se apreció una superioridad en la predicción de SM para el IAP (4,27 vs 1,36). En ese sentido, la literatura ya ha descrito beneficios de utilizar el IAP, dado que corrige la falta de distribución normal del cociente TG/HDL-C(70), resultando en una representación gráfica lineal entre la correlación de este cociente y el tamaño de las partículas LDL y HDL, transformándolo en un índice estadísticamente más adecuado(94), lo que se observó también en la cohorte estudiada.

Con respecto a otros métodos utilizados en la predicción de SM, se han reportados AUC aceptables en los índices neutrófilo/linfocito (AUC=0,71)(24), monocitos/HDL-C (AUC=0,71) (25) y menos precisos en la medición plasmática de homocisteína (AUC=0,53)(21). La ventaja que aportan los IA frente a estos índices además de la superioridad en las AUC reportadas, radica en que se calculan con componentes del perfil lipídico, el cual se encuentra dentro de la canasta de exámenes de laboratorio de atención primaria y se solicita ampliamente de forma preventiva, mientras que el hemograma se utiliza para otras sospechas diagnósticas específicas y la medición de homocisteína no se encuentra disponible a este nivel de atención. Los índices antropométricos han mostrado utilidad en la predicción de SM, destacando los resultados de Ashwell et al. 2012 en un meta-análisis quienes reportan un AUC = 0,72 para el IMC, AUC=0,76 para circunferencia de cintura y AUC=0,76 para el índice cintura/estatura (95), que incluso ha demostrado valores de AUC mayores a 0,8 en subpoblaciones como lo reportado por Obeidat et al. 2015 en adultos de Jordania(26). Sin embargo, la utilidad de un índice predictor de SM, tiene relación con poder clasificar a los pacientes de riesgo y adoptar medidas sanitarias de promoción y prevención, por lo tanto, los índices antropométricos en el contexto del creciente aumento de la prevalencia de la obesidad a nivel mundial, no nos permiten enfocar estas medidas y recursos en un número acotado de pacientes, ya que por ejemplo el 54,4% de los hombres y el 79,5% de las mujeres presentaron una circunferencia de cintura elevada y el 69,1% de los

participantes presentaron un IMC alterado, mientras que solo un 32,0% presentó el IAP y el TG/HDL-C alterado. Sumado a lo anterior, a pesar de que existe una asociación bien establecida entre obesidad y SM(28), en las últimas décadas se ha estudiado el efecto del estigma por peso en la salud de las personas, donde el clasificar a los pacientes por el tamaño de su cuerpo parece perpetuar este paradigma, con efectos nocivos para la salud(96). Es así como los IA representan una forma objetiva y no discriminatoria de clasificar a los pacientes con más riesgo de padecer SM.

Es relevante tener en cuenta algunos aspectos nutricionales y de actividad física, en relación a los resultados obtenidos en esta tesis, dado que el nivel plasmático de TG y de HDL-C puede variar según la ingesta de diversos nutrientes y práctica de ejercicio, modificando así el resultado de los IA. En este sentido se ha descrito que el consumo de ácidos grasos (AG) monoinsaturados y poliinsaturados se asocia con un aumento del HDL-C y un efecto neutro o disminución leve de los TG en plasma(97). Mientras que los AG insaturados omega 3 generan una disminución clínicamente relevante de los TG(98,99), específicamente el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico, tienen indicación en el tratamiento tanto del HDL-C disminuido, como en la hipertrigliceridemia(99,101). La relación entre los AG poliinsaturados omega6/omega3 también es importante, ya que un aumento en dicha relación se relaciona con TG plasmáticos elevados y disminución del HDL-C, por ende un aumento en la morbimortalidad por ECV(101,102). En cuanto a los hidratos de carbono, un alto consumo de este macronutriente se ha asociado con una disminución del HDL-C y un aumento en los TG(103,104), específicamente de carbohidratos refinados, sacarosa y fructosa(103), sin embargo, una revisión indica que la fructosa no provoca cambios relevantes en los TG cuando se consume en niveles que se aproximan al percentil 95 de las estimaciones de ingesta(105), en cuanto al índice glicémico un meta-análisis mostró que no tiene efecto sobre los niveles de TG ni HDL-C(106). Con respecto al consumo de fibra, este no se ha asociado con variaciones significativas en los niveles de HDL ni TG(107–109). Por su parte, los fitoesteroles tienen un efecto neutro en el HDL-C, en dosis de 0,6 – 3,3g/d tienen un efecto de descenso en el CT y recientemente se ha descrito que disminuyen los TG(110,111). Por último, existen antioxidantes como flavonoides y carotenoides que han mostrado aumentar los niveles en sangre de HDL-C y disminuir los TG(112) al ser suplementados en dosis que van de 150 mg a 1000 mg/día(113) y 400

mg/día(114) respectivamente. Si bien, a pesar de que se ha descrito que la práctica de ejercicio cardiovascular moderado a intenso por al menos 4 semanas, disminuye los TG plasmáticos y aumenta el HDL-C(115,116), en esta cohorte dicha variable no afectó los resultados, ya que al ajustar tanto por actividad física como por conducta sedentaria, no se encontró una relación estadísticamente significativa y se mantuvo la asociación entre los IA y SM.

Dentro de las fortalezas de esta tesis, se destaca que es un estudio de cohorte prospectiva, esta metodología permitió medir la incidencia del SM, cifra no publicada en nuestro país, cuantificar el riesgo de padecer SM en personas con IA alterados y establecer una relación temporal entre la ambas variables. A pesar de que este tipo de estudio no permite establecer una relación de causalidad, es el que mayor valor tiene en lo referente a estas asociaciones, luego de los estudios clínicos. Además, contó con un amplio número de participantes y una media de seguimiento de 9 años, con una población adulta joven que resulta adecuada en el estudio de métodos para predecir SM. Con respecto a los análisis inferenciales, aportan información no publicada tanto en Chile como en América Latina correspondiente al AUC de las curvas ROC de los IA y al valor del HR de los IA para la predicción de SM, respectivamente.

Finalmente, en relación con las limitaciones, se pueden mencionar aquellas relacionadas con la validez externa: en primer lugar, en relación a las variables sociodemográficas los sujetos pertenecen a dos comunas específicas de Chile, con un rango etario acotado y si bien el tamaño de la muestra es elevado, el 66,7% de las participantes son mujeres, lo que no permite evaluar si se justifica utilizar distintos puntos de corte según sexo para los IA. Segundo, algunas variables presentaron un comportamiento distinto en comparación con los promedios nacionales como por ejemplo un mayor nivel de actividad física, mayor NSE y nivel educacional, este último presentó valores bastante homogéneos pudiendo afectar en la estimación del efecto real de esta variable. Por último, por la dificultad para aislar el efecto de nutrientes específicos en condiciones de vida libre, no se incluyó en el análisis la contribución de la dieta en el desarrollo de SM.

10. Conclusiones

En la cohorte Limache la incidencia de SM alcanzó un 31,5%, sin diferencias estadísticamente significativas según sexo.

Existe asociación positiva entre los IA y el riesgo de padecer SM, luego del análisis de las curvas ROC los índices TG/HDL-C e IAP presentaron el AUC más alto (0,82), con puntos de cortes igual a 1,13 y 3,11 respectivamente, por tanto predicen el SM con mayor sensibilidad y especificidad de manera conjunta en comparación con los índices CT/HDL-C, No HDL-C/HDL-C y LDL-C/HDL-C, este último presentó un AUC que pasa por la línea de no discriminación, por lo que no resultó adecuado para la predicción del SM en esta cohorte.

Finalmente al realizar un análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox, se comprueba la hipótesis de la presente tesis y se concluye que el IAP es el índice que resultó más idóneo para la predicción de SM luego de ajustar por distintas variables demográficas, antropométricas y de estilo de vida con un HR = 4,16 (IC95%=2,88- 6,02).

11. Recomendaciones

Los resultados de la presente tesis sobre la utilidad del IAP en la predicción del SM son prometedores. No obstante, debido a que no son extrapolables al resto del país y a que el punto de corte del IAP obtenido es discordante con la literatura, es recomendable realizar estudios en una muestra representativa de la población chilena, para corroborar estos resultados. Lo anterior permitiría incluir al IAP en el examen de medicina preventiva de población adulta, para pesquisar a aquellos individuos con más riesgo de padecer SM y realizar intervenciones de prevención primaria, tanto a nivel individual como poblacional, que son más costo efectivas que tratar las enfermedades cardiovasculares ya instauradas o sus consecuencias.

Referente a los índices aterogénicos y la estimación riesgo cardiovascular, el índice de CT/HDL-C (Castelli) se sigue informando dentro del perfil lipídico, a pesar de que existe evidencia de que el IAP podría ser superior para dicho fin, es por esto que se sugiere realizar una revisión y actualización que incluya al IAP en el informe de laboratorio.

Con respecto a futuras líneas de investigación parece relevante explorar otras variables que podrían afectar la asociación entre los IA y SM como por ejemplo el efecto de la dieta, en este sentido parece relevante explorar el índice omega 3 medido en eritrocitos, como indicador más estable de ingesta de AG omega 3. Así como también estudiar otros IA que no fueron medidos en la cohorte Limache, pero existe evidencia suficiente de su utilidad tanto en la predicción del SM como en la estimación del riesgo cardiovascular como es el índice ApoB/ApoA-1.

12. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Evaluation I for HM and. IHME Measuring what matters. Chile [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.healthdata.org/chile?language=149>.
3. Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(3):153–63.
4. Jagannathan R, Patel SA, Ali MK, Narayan KMV. Global Updates on Cardiovascular Disease Mortality Trends and Attribution of Traditional Risk Factors. *Current Diabetes Reports*. 2019;19:1-12.
5. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Programa Salud Cardiovascular. 2003.
6. Pollak F, Araya V, Lanas A, Sapunar J, Arrese M, Aylwin CG lori., et al. II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. *Rev Med Chil*. 2015;143(5):627–36.
7. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: A closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. 2015;16(1):1–12.
8. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415–28.
9. Qiao Q, Gao W, Zhang L, Nyamdorj R, Tuomilehto J. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Clin Biochem*; 2007;44:232-63.
10. 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 atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;20:1640-45.
11. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*. 2018;20:1-8.
12. Valenzuela Andrea A B, Maíz A, Margozzini P, Ferreccio C, Rigotti A, Olea R, et al.

- Prevalencia de síndrome metabólico en población adulta chilena: Datos de la encuesta nacional de salud 2003. *Rev Med Chil.* 2010;138(6):707–14.
13. Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. 2010.
 14. Departamento de epidemiología Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 Segunda entrega de resultados [Internet]. 2018. Disponible en: https://redsalud.ssmso.cl/wp-content/uploads/2018/02/2-Resultados-ENS_MINSAL_31_01_2018.pdf.
 15. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Informe Encuesta Nacional de Salud 2016-2017: Estado Nutricional. [Internet]. 2018. p. 42p. Disponible en: <https://goo.gl/oe2iVt>.
 16. Atti AR, Valente S, Iodice A, Caramella I, Ferrari B, Albert U, et al. Metabolic Syndrome, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019;27(6):625–37.
 17. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2402–11.
 18. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113–32.
 19. Yanai H. Metabolic Syndrome and COVID-19. *Cardiol Res.* 2020;11(6):360–5.
 20. Ghadge AA, Khaire AA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine.* 2019;121(154735).
 21. Sreckovic B, Sreckovic VD, Soldatovic I, Colak E, Sumarac-Dumanovic M, Janeski H, et al. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017;11(3):179–82.
 22. Monnerie S, Comte B, Ziegler D, Morais JA, Pujos-Guillot E. Metabolomic and Lipidomic signatures of metabolic syndrome and its physiological components in adults: A Systematic Review. *Sci Rep.* 2020;10(669):1-14.
 23. Gasevic D, Frohlich J, Mancini J, Lear SA. Clinical usefulness of lipid ratios to identify men and women with metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2014;13(159):1–10.

24. Liu C-C, Ko H-J, Liu W-S, Hung C-L, Hu K-C, Yu L. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(43):1-13.
25. Uslu AU, Sekim Y, Tarhan G, Canakci N, Gunduz M. Evaluation of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb*. 2018;25(5):828–33.
26. Obeidat A, Ahmad M, Fares H, Firas A. Evaluation of several anthropometric indices of obesity as predictors of metabolic syndrome in Jordanian adults. *Nutr Hosp*. 2015;32(2):667–77.
27. Mendes CG, Barbalho SM, Tofano RJ, Lopes G, Quesada KR, Detregiachi CRP, et al. Is Neck Circumference As Reliable As Waist Circumference for Determining Metabolic Syndrome? *Metab Syndr Relat Disord*. 2021;19(1):32–8.
28. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):14–20.
29. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):364–73.
30. Von Bernhardt R, Zanlungo S, Arrese M, Arteaga A, Rigotti A. El síndrome metabólico: De factor agravante a principal factor de riesgo patogénico en diversas enfermedades crónicas. *Rev Med Chil*. 2010;138(8):1012–9.
31. Carrasco F, Galgani JE, Reyes M. Síndrome de resistencia a la insulina. Estudio y manejo. *Rev Medica Clin las Condes*. 2013;24(5):827–37.
32. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med*. 2021;42(3):199–214.
33. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):1–23.
34. Iqbal J, Al Qarni A, Hawwari A, Alghanem AF, Ahmed G. Metabolic Syndrome, Dyslipidemia and Regulation of Lipoprotein Metabolism. *Curr Diabetes Rev*. 2017;14(5):427–33.
35. Aboonabi A, Meyer RR, Singh I. The association between metabolic syndrome components and the development of atherosclerosis. *J Hum Hypertens*. 2019;33(12):844–55.
36. Lusis AJ, Attie AD, Reue K. Metabolic syndrome: From epidemiology to systems biology. *Nat Rev Genet*. 2008;9(11):819–30.

37. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal - Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
38. Johnson LW, Weinstock RS. The metabolic syndrome: Concepts and controversy. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006;81:1615-20.
39. Cai G, Shi G, Xue S, Lu W. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population. *Med (United States)*. 2017;96(37):1-6.
40. García Muñoz A, Melo Buitrago P, Rodríguez Arcila M, Silva Zambrano D. Índices aterogénicos y composición corporal en cadetes de una escuela de formación militar. *Sanid mil*. 2020;76(1):13-8.
41. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Cocientes lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2010;22(1):25-32.
42. De la Torre-Cisneros K, Acosta-Rodríguez Z, Aragundi-Intriago V. Utilidad clínica de los índices aterogénicos para valoración de riesgo cardiovascular: un enfoque desde el laboratorio clínico. *Dominio las Ciencias*. 2019;5(3):57.
43. Hsia SH, Pan D, Berookim P, Lee ML. A Population-Based, Cross-Sectional Comparison of Lipid-Related Indexes for Symptoms of Atherosclerotic Disease. *Am J Cardiol*. 2006;98(8):1047-52.
44. Zhu L, Lu Z, Zhu L, Ouyang X, Yang Y, He W, et al. Lipoprotein ratios are better than conventional lipid parameters in predicting coronary heart disease in Chinese Han people. *Kardiol Pol*. 2015;73:931-8.
45. Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: Predicting risk by levels and ratios. *Ann Intern Med*. 1994;121(9):641-7.
46. Chu S-Y, Jung J-H, Park M-J, Kim S-H. Risk assessment of metabolic syndrome in adolescents using the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;24:41-8.
47. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen J, Manttari M, Heinonen O, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations

- on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. *Circulation*. 1992;85(1):37–45.
48. Gaziano JM, Hennekens CH, Donnell CJO, Breslow JL, Buring JE. Fasting Triglycerides, High-Density Lipoprotein, and Risk of Myocardial Infarction. 1997;96(8):2520–5.
 49. Kim SW, Jee JH, Kim HJ, Jin SM, Suh S, Bae JC, et al. Non-HDL-cholesterol/HDL-cholesterol is a better predictor of metabolic syndrome and insulin resistance than apolipoprotein B/apolipoprotein A1. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2678–83.
 50. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: Correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apolipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clin Biochem*. 2001;34(7):583–8.
 51. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): A prospective study. *Lancet*. 2001;358(9298):2026–33.
 52. Alonso R, Cuevas A, Maíz A, Rigotti A, Abufhele A, Fernández M, et al. Orientación técnica Dislipidemias 2018. 2018.
 53. Wu T-T, Gao Y, Zheng YY, Ma Y-T, Xie X. Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for de coronary artery disease in postmenopausal women. *Lipids Health Dis*. 2018;17(197):1–7.
 54. Garg R, Knox N, Prasad S, Zinzuwadia S, Rech MA. The Atherogenic Index of Plasma is Independently Associated with Symptomatic Carotid Artery Stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(12):105351.
 55. Khazaál MS. Atherogenic Index of Plasma (AIP) As a Parameter in Predicting Cardiovascular Risk in Males Compared To the Conventional Dyslipidemic Indices (Cholesterol Ratios). *J Med*. 2013;6(1):1506–13.
 56. Zhu X, Yu L, Zhou H, Ma Q, Zhou X, Lei T, et al. Atherogenic index of plasma is a novel and better biomarker associated with obesity: A population-based cross-sectional study in China. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1).
 57. Zhu XW, Deng FY, Lei SF. Meta-analysis of Atherogenic Index of Plasma and other lipid parameters in relation to risk of type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(1):60–7.

58. Wang C, Du Z, Ye N, Liu S, Geng D, Wang P, et al. Using the Atherogenic Index of Plasma to Estimate the Prevalence of Ischemic Stroke within a General Population in a Rural Area of China. 2020;2020:1-7.
59. Lou Y, Li X, Cao L, Qin P, Shi J, Zhang Y, et al. LDL-cholesterol to HDL-cholesterol ratio discordance with lipid parameters and carotid intima-media thickness: A cohort study in China. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1).
60. Zhang X, Li X, Feng J, Chen X. Association of metabolic syndrome with atherogenic index of plasma in an urban Chinese population: A 15-year prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(11):1214–9.
61. Krawczyk M, Rumińska M, Witkowska-Sędek E, Majcher A, Pyrżak B. Usefulness of the Triglycerides to High-Density Lipoprotein Cholesterol ratio (TG/HDL-C) in prediction of metabolic syndrome in Polish obese children and adolescents. 2018;65(4):605–11.
62. González-Roca R. Indicadores de Riesgo Aterogénico Como Predictores de Síndrome Metabólico en una Población Del Municipio Sifontes, Venezuela. *Rev Multidiscip del Cons Investigacion la Univ Oriente.* 2016;28:13.
63. Kammar-García A, López-Moreno P, Hernández-Hernández ME, Ortiz-Bueno AM, Martínez-Montaña M de LC. Atherogenic index of plasma as a marker of cardiovascular risk factors in Mexicans aged 18 to 22 years. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2021;34(1):22–7.
64. Baez-Duarte BG, Zamora-Gínez I, González-Duarte R, Torres-Rasgado E, Ruiz-Vivanco G, Pérez Fuentes R. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome (MetS) and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects. *Gac Med Mex.* 2017;153:140–5.
65. Díaz Ortega J, Quispe A, Gallo M, Castro L, Yupari I. Indicadores de aterogenicidad en la predicción del síndrome metabólico en adultos, Trujillo-Perú. *Rev Chil Nutr.* 2021;48(4):586–94.
66. Cordero A, Laclaustra M, León M, Casasnovas JA, Grima A, Luengo E, et al. Comparison of Serum Lipid Values in Subjects With and Without the Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102(4):424–8.
67. Chen Z, Chen G, Qin H, Cai Z, Huang J, Chen H, et al. Higher triglyceride to high-density

- lipoprotein cholesterol ratio increases cardiovascular risk: 10-year prospective study in a cohort of Chinese adults. *J Diabetes Investig.* 2020;11:475–81.
68. Shin H-G, Kim Y-K, Kim Y-H, Jung Y-H, Kang H-C. The Relationship between the Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Metabolic Syndrome. *Korean J Fam Med.* 2017;38:352–7.
 69. Huang W, Shu L, Zhao H, Chen S, Zhang H, Song G. Association of the Triglyceride to High-Density Lipoprotein Ratio and the Visceral Adiposity Index with Metabolic Syndrome in Diabetic Susceptible Population. *Horm Metab Res.* 2020;52(2):95–103.
 70. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. “Atherogenic index of plasma” (log₁₀ triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J Clin Lipidol.* 2010;4(2):89–98.
 71. Li YW, Kao TW, Chang PK, Chen WL, Wu LW. Atherogenic index of plasma as predictors for metabolic syndrome, hypertension and diabetes mellitus in Taiwan citizens: a 9-year longitudinal study. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–8.
 72. Amigo H, Bustos P, Zumelzú E, Rona RJ. Cohort profile: The Limache, Chile, birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2014;43(4):1031–9.
 73. Bustos P, Amigo H, Vásquez A, Vargas C. Evolución del síndrome metabólico y de sus componentes en un seguimiento de 10 años en adultos de la Región de Valparaíso. *Rev Med Chil.* 2014;142(5):579–86.
 74. Vio del Rio F, Albala Brevis C. La transición nutricional en Chile [Resumen]. *Rev Chil Nutr.* 1998;25(3):11–20.
 75. Mendoza V. C, Pinheiro F. AC, Amigo C. H. Evolucion de la situación alimentaria en Chile. *Rev Chil Nutr.* 2007;34(1):62–70.
 76. Jara J, Paccot M, Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Orientación Técnica Programa de Salud Cardiovascular. 2017.
 77. Babor TF, Higgins-biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT Cuestionario de Identificación de los Transtornos debidos al Consumo de Alcohol. *Organ Mund la Salud.* 2001;6:1–40.
 78. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381–95.

79. Adimark. El Nivel Socio Económico Esomar. Manual de Aplicación. Santiago, Chile; 2000.
80. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In Treasure Island (FL); 2021.
81. Torrecilla García M, Domínguez Grandal F, Torres Lana A, Cabezas Peña C, Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del fumador. Documento de consenso. MEDIFAM - Rev Med Fam y Comunitaria. 2002;12(8):484–92.
82. Corvalán C, Amigo H, Bustos P, Rona RJ. Socioeconomic Risk Factors for Asthma in Chilean Young Adults asthma definitions and indicators of ses. Am J Public Health. 2005;95(8):1375–81.
83. World Health Organisation. WHO | Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8-11 December 2008. 2008;(December):8–11.
84. Martínez M, Sánchez-Villegas A, Toledo E, Faulin J. Bioestadística Amigable. 3rd ed. Martínez MÁ, editor. Barcelona; 2014. 1–588 p.
85. Dobiášová M. AIP-atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. Vnitr Lek. 2006 Jan;52(1):64–71.
86. Farmanfarma K, Ansari-Moghaddam A, Kaykhaei M, Mohammadi M, Aliabd H. Incidence of and factors associated with metabolic syndrome, south-east Islamic Republic of Iran. East Mediterr Heal J. 2021;27(11):1084–91.
87. Ma L, Li H, Zhuang H, Zhang Q, Peng M. The incidence of metabolic syndrome and the valid blood pressure cutoff value for predicting metabolic syndrome within the normal blood pressure range in the population over 40 years old in guiyang, China. Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther. 2021;14:2973–83.
88. Urzúa EA. Menopausia y riesgo cardiovascular. Rev Med Chil. 2016;144(11):1375–6.
89. Mehndiratta N, Sharma S, Sharma R, Grover S. A Prospective study on the incidence of metabolic syndrome in premenopausal and postmenopausal women. J Midlife Health. 2020;11(1):17–21.
90. Fatahi A, Doosti-Irani A, Cheraghi Z. Prevalence and Incidence of Metabolic Syndrome in Iran: A Systematic review and Meta-Analysis. Int J Prev Med. 2020;11(64):1–10.
91. Márquez Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Frenández J, Salas J,

- Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2011;14(10):1702–13.
92. Gil JC, Loredó L De, Ramos DO, Lúquez H, Piña C, Bruce HG, et al. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. 2010;18(1):25–44.
 93. Chávez-Velásquez M, Pedraza E, Montiel M. Prevalencia de obesidad: estudio sistemático de la evolución en 7 países de América Latina. *Rev Chil Salud Pública.* 2019;23(1):72.
 94. Dobiášová M. Atherogenic impact of lecithin-cholesterol Acyltransferase and its relation to cholesterol esterification rate in HDL(FERhdl) and IAP [log(TG/HDL-C)] Biomarkers: The Butterfly Effect? *Physiol Res.* 2017;66:193–203.
 95. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes.* 2012 Mar;13(3):275–86.
 96. Gómez-Pérez D, Cancino M, Moreno P, Ortiz M. Weight Stigma, Chronic stress, unhealthy diet and Obesity in Chilean Adults. *Int J Behav Med.* 2021;28:292–8.
 97. Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(10):774–87.
 98. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller III ER, et al. Effects of Protein, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate Intake on Blood Pressure and Serum Lipids Results of the OmniHeart Randomized Trial. *JAMA.* 2005;294(19):2455–64.
 99. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, Brinton EA, Kris-Etherton PM, Richter CK, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia. *Circulation.* 2019;140:673–91.
 100. Chait A, Stalenhoef AF, Berglund L, Ginsberg HN, Santos-Baez LS. Hypertriglyceridemia-Causes, Significance, and Approaches to Therapy. *Front Endocrinol.* 2020;11(616):1–7.
 101. Valenzuela R, Morales G, González M, Morales J, Sanhueza J, Valenzuela A. Ácidos

- grasos poliinsaturados de cadena larga w-3 y enfermedad cardiovascular. *Rev Chil Nutr.* 2014;41(3):319–27.
102. Valenzuela B R, Tapia G, González M, Valenzuela B A. Ácidos Grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev Chil Nutr.* 2011;38(3):356–67.
 103. Laufs U, Parhofer K, Ginsberg H, Hagele R. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J.* 2020;41:99–109.
 104. Pinart M, Jeran S, Boeing H, Stelmach-Mardas M, Standl M, Schulz H, et al. Dietary Macronutrient Composition in Relation to Circulating HDL and Non-HDL Cholesterol: A Federated Individual-Level Analysis of Cross-Sectional Data from Adolescents and Adults in 8 European Studies. *J Nutr.* 2021;151(8):2317–29.
 105. Dolan LC, Potter SM, Burdock GA. Evidence-based review on the effect of normal dietary consumption of fructose on development of hyperlipidemia and obesity in healthy, normal weight individuals. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009;50(1):53–84.
 106. Goff LM, Cowland DE, Hooper L, Frost GS. Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Jan;23(1):1–10.
 107. Vilcanqui-Pérez F, Vílchez-Perales C. Fibra dietaria: nuevas definiciones, propiedades funcionales y beneficios para la salud. Revisión. *Arch Latinoam Nutr.* 2017;67(2):146–56.
 108. Brown L, Rosner B, Willett W, Sacks F. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:30–42.
 109. Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, Wolever TM. Cholesterol-lowering effects of oat β-glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials 1-4. *Orig Res Commun Am J Clin Nutr.* 2014;100:1413–34.
 110. Gylling H, Simonen P. Phytosterols, Phytostanols, and Lipoprotein Metabolism. *Nutrients.* 2015;7:7965–77.
 111. Dumolt JH, Rideout TC. The Lipid-Lowering Effects and Associated Mechanisms of Dietary Phytosterol Supplementation. *2017;23(34):5077-88.*
 112. José Ramón Llanes Echevarría. Alimentos hipolipemiantes que mejoran la salud cardiovascular. *Rev Cuba Cardiol y Cirugía Cardiovasc.* 2017;23(4):1–34.

113. Perna S, Spadaccini D, Botteri L, Girometta C, Riva A, Allegrini P, et al. Efficacy of bergamot: From anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms to clinical applications as preventive agent for cardiovascular morbidity, skin diseases, and mood alterations. *Food Science and Nutrition*. 2019;7:369–84.
114. Rahmani J, Manzari N, Thompson J, Clark CCT, Villanueva G, Varkaneh HK, et al. The effect of saffron on weight and lipid profile: A systematic review, meta-analysis, and dose–response of randomized clinical trials. *Phyther Res*. 2019;33(9):2244–55.
115. Lin X, Zhang X, Guo J, Roberts CK, McKenzie S, Wu WC, et al. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(7).
116. Igarashi Y, Akazawa N, Maeda S. Effects of Aerobic Exercise Alone on Lipids in Healthy East Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26:488–503.

13. Anexos

Anexo 1. Información para consentimiento informado

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN ADULTOS JOVENES

Información para los participantes y consentimiento

Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación “Factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en adultos jóvenes”. El objetivo de este trabajo es conocer los factores de riesgo de diversas enfermedades como obesidad, diabetes, hipertensión arterial y su relación con el peso al nacer. También se comparará esta información con la obtenida en un grupo de jóvenes nacidos en Limache, hace 35 años.

Si acepta participar, le haremos algunas preguntas acerca de su estado de salud, de algunos aspectos de su vida (actividad física, alimentación, tabaquismo, etc.), de antecedentes de enfermedades crónicas en sus padres y de características socioeconómicas de su hogar. A continuación se pesará, medirá y se estimará su composición corporal (cantidad de masa grasa y muscular) y se le tomará la presión arterial. También nos gustaría tomarle una muestra de sangre en ayunas de su antebrazo (10 ml). La persona que toma la muestra tiene experiencia y se hará con material desechable. Los riesgos de este último procedimiento son mínimos e incluyen dolor leve en el sitio de punción y un pequeño moretón en el mismo sitio. Con esta sangre se harán las siguientes determinaciones: glicemia, insulina, pro insulina, colesterol y lípidos (tipo y cantidad de grasa en sangre). Finalmente, consultaremos, en su ficha clínica, guardada en el Hospital de Limache o CESFAM de Olmué o en los registros de la JUNAEB, el peso y talla en los controles de salud o sus mediciones cuando ingresó a la escuela y enfermedades que ha tenido.

Esta investigación puede ser de interés para Ud. aún cuando no lo beneficiará directamente, pero contribuirá a mejorar el conocimiento en relación a las causas de estas enfermedades. Ud. puede elegir participar voluntariamente en todos o parte de estos procedimientos y en cualquier momento puede retirarse del estudio. Estos procedimientos no tendrán para Ud. ningún costo. La información que se obtenga y los resultados de los tests serán confidenciales y sólo utilizados con fines de investigación. Después de obtenidos los resultados de los exámenes de laboratorio, se le entregará una copia de ellos. Si se le detecta alguno de los factores de riesgo o enfermedades anteriormente mencionadas, se le comunicará para que consulte por ellos y resuelva estos problemas.

Si tiene alguna consulta o problema en relación a este estudio, contáctese con la supervisora de este trabajo, la nutricionista Bárbara Silva, teléfono 85891027 o con el Dr. Hugo Amigo, responsable del estudio (teléfono 229786213 del Departamento de Nutrición de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago). Correo electrónico: hamigo@med.uchile.cl

En caso de duda sobre sus derechos debe comunicarse con el Presidente del “Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos”, Dr. Manuel Oyarzún, teléfono 229789536, Email: comiteceish@med.uchile.cl, cuya oficina se encuentra ubicada a un costado de la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile en Av. Independencia 1027, Comuna de Independencia en Santiago.

Anexo 2. Consentimiento informado cohorte Limache

CONSENTIMIENTO

FACTORES PREDISPONENTES DE ENFERMEDADES

CARDIOVASCULARES.

Quisiéramos pedirle por favor que complete esta hoja marcando con una “x” el cuadrado que elija como respuesta. Gracias.

SI NO

¿Ha leído la información que se le ha proporcionado en la hoja previa?

¿Ha tenido la oportunidad de consultar lo que no entiende y/o aclarar los procedimientos que se van a utilizar en este estudio?

¿Ha recibido las respuestas que esperaba para aclarar las dudas en relación a este estudio?

Ud. ¿acepta participar en este estudio?

Nombre.....

Fecha Firma.....

Nombre y firma del entrevistador

Anexo 3. Componentes del síndrome metabólico en la cohorte (variables cualitativas)

Componente del SM	Total = 542	Hombres = 181	Mujeres =361	p-valor
Glicemia > 100 mg/dl (%)				< 0,01 ^a
<i>Si</i>	111 (20,5%)	53(29,3%)	58 (16,1%)	
<i>No</i>	431 (79,5%)	128 (70,7%)	303 (83,9%)	
Triglicéridos > 150mg/dl				< 0,05 ^a
<i>Si</i>	126 (27,6%)	50 (33,8%)	76 (24,6%)	
<i>No</i>	331 (72,2%)	98 (66,2%)	233(75,4%)	
Colesterol HDL disminuido				< 0,01 ^a
<i>Si</i>	244 (53,4%)	42 (28,4%)	202 (65,4%)	
<i>No</i>	213 (46,6%)	106 (71,6%)	107(34,6%)	
Presión Sistólica > 140 mmHg				< 0,01 ^a
<i>Si</i>	83 (17,6%)	39 (25,5%)	44 (13,8%)	
<i>No</i>	388 (82,4%)	114 (74,5%)	274 (86,2%)	
Presión diastólica > 90 mmHg				0,18 ^a
<i>Si</i>	57 (12,1%)	23 (15,0%)	34 (10,7%)	
<i>No</i>	414 (87,9%)	130 (85,0%)	284 (89,3%)	
Circ. Cintura elevada				< 0,01 ^a
<i>Si</i>	385 (71,2%)	98 (54,4%)	287 (79,5%)	
<i>No</i>	156 (28,8%)	82 (45,6%)	74 (20,5%)	

^a Test Chi²

Anexo 4. Número de criterios y componentes del síndrome metabólico en pacientes que cumplen criterios diagnósticos

Anexo 4.1. Número de criterios de Síndrome metabólico

Nº de Criterios	Total n =133	Hombres n=40	Mujeres n=93	p-valor
3 criterios	98 (73,7%)	31 (77,5)	67 (72,0)	< 0,05 ^a
4 criterios	30 (22,5%)	9 (22,5)	21 (22,6)	0,16 ^a
5 criterios	5 (3,8%)	0	5 (5,4)	0,05 ^a

^a Test Chi²

Anexo 4.2. Componentes del Síndrome Metabólico

Componente del SM	Total 133	Hombres 40	Mujeres 93	p-valor
Glicemia > 100 mg/dl (%)				0,07 ^a
<i>Si</i>	74 (55,6%)	27 (67,5%)	47 (50,5%)	
<i>No</i>	59 (44,4%)	13 (32,5%)	46 (49,5%)	
Triglicéridos > 150mg/dl				0,74 ^a
<i>Si</i>	87 (65,4%)	27 (67,5%)	60 (64,5%)	
<i>No</i>	46 (34,6)	13 (32,5%)	33 (35,5%)	
Colesterol HDL disminuido				< 0,01 ^a
<i>Si</i>	92 (69,2%)	16 (40,0%)	76 (81,7%)	
<i>No</i>	41 (30,8%)	24 (60,0%)	17 (18,3%)	
Presión Sistólica > 140 mmHg				< 0,05 ^a
<i>Si</i>	52 (39,1%)	21 (52,5%)	31 (33,3%)	
<i>No</i>	81 (60,9%)	19 (47,5%)	62 (66,7%)	
Presión diastólica > 90 mmHg				0,29 ^a
<i>Si</i>	35 (26,3%)	13 (32,5%)	22 (23,7%)	
<i>No</i>	98 (73,7%)	27 (67,5%)	71 (76,3%)	
Circ. Cintura elevada				< 0,05 ^a
<i>Si</i>	125 (94,0%)	35 (87,5%)	90 (96,8%)	
<i>No</i>	8 (6,0%)	5 (12,5%)	3 (3,2%)	

^a Test Chi²

Anexo 5. Índices aterogénicos y síndrome metabólico

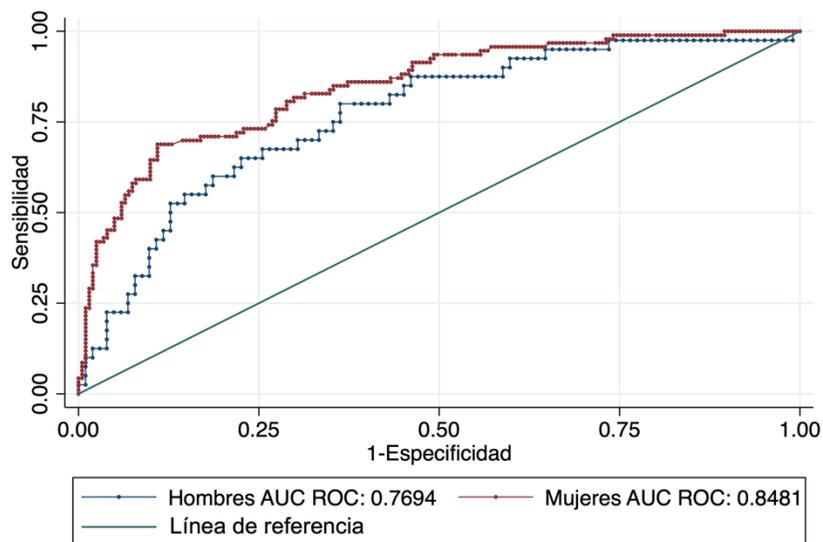
Índice	Total	Con SM	Sin SM	p-valor
CT/HDL-C Mediana (P ₂₅₋₇₅)	3,91 (3,31-4,56)	4,28 (3,63-5,00)	3,69 (3,20-4,33)	<0.01 ^a
LDL-C/HDL-C Mediana (P ₂₅₋₇₅)	2,39 (1,86-3,14)	2,48 (1,88-3,17)	2,37 (1,88-3,0)	0.48 ^a
TG/HDL Mediana (P ₂₅₋₇₅)	2,43 (1,65-3,43)	3,78 (2,68-4,92)	2,06 (1,47-2,83)	<0.01 ^a
NoHDL/HDL Mediana (P ₂₅₋₇₅)	2,91 (2,31-3,56)	3,28 (2,63-4,00)	2,68 (2,20-3,33)	<0.01 ^a
IAP Promedio (DE)	0,88 (0,53)	1,29 (0,45)	0,71 (0,47)	<0.01 ^c

DE = Desviación estándar

^a Test de U de Mann-Whitney

^c Test t de Student

Anexo 6.1. Curvas ROC IAP e índice TG/HDL-C según sexo



Test de Chi² (p = 0,1161)

Anexo 6.2. Puntos de corte de los índices aterogénicos en mujeres

Índice	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Precisión
CT/HDL-C	4,02	65,59%	65,67%	65,65%
LDL-C/HDL-C	2,64	50,54%%	65,17%	60,54%
TG/HDL-C	3,10	68,82%	89,05%	82,65%
No HDL/HDL-C	3,02	65,59%	65,67%	65,65%
IAP	1,13	68,82%	89,05%	82,65%

Anexo 6.3. Puntos de corte de los índices aterogénicos en hombres

Índice	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Precisión
CT/HDL-C	4,27	47,5%	72,55%	65,49%
LDL-C/HDL-C	2,75	42,5%	63,73%	57,75%
TG/HDL-C	2,67	80%	61,76%	66,9%
No HDL/HDL-C	3,27	47,5%	72,55%	65,49%
IAP	0,98	80%	63,73%	68,31%

Anexo 7. Hazard ratio con intervalo de confianza del 95% para la incidencia de SM según el IAP e índice TG/HDL-C según sexo

Índices	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 4	
	HR (IC 95%)	P valor						
IAP								
Mujeres	6,5 (4,1-10,0)	<0,01	9,9 (5,7-17,5)	<0,01	7,6 (4,3-13,6)	<0,01	4,9 (3,1-7,6)	<0,01
Hombres	3,7 (2,0-7,0)	<0,01	3,4 (1,5-7,7)	<0,01	3,2 (1,4-7,3)	<0,01	3,1 (1,5-6,3)	<0,01
TG/HDL-C								
Mujeres	1,5 (1,4-1,7)	<0,01	1,8 (1,6-2,0)	<0,01	1,7 (1,4-1,9)	<0,01	1,4 (1,3-1,6)	<0,01
Hombres	1,3 (1,1-1,5)	<0,01	1,3 (1,1-1,5)	<0,01	1,3 (1,1-1,5)	<0,01	1,3 (1,1-1,5)	<0,01

Modelo 1: No ajustado

Modelo 2: ajustado por variables de estilo de vida (actividad física (nivel bajo, moderado, alto), consumo de tabaco (medido en IPA) y de alcohol (riesgo bajo, consumo de riesgo)).

Modelo 3: Modelo 2 + edad (años cumplidos), sexo (hombre, mujer), estado nutricional (bajo peso, normo peso, sobrepeso, obesidad), nivel educacional (años de estudio aprobados) y NSE (bajo, medio, alto)).

Modelo 4: ajustado por variables con significancia estadística (edad e IMC).