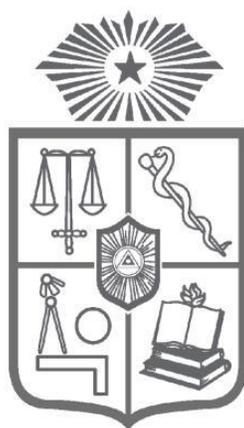




**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESCUELA DE POSTGRADO**

---



**“Sedentarismo y obesidad y su asociación a modificaciones de glicemia, insulina, proinsulina y HOMA en una cohorte de adultos jóvenes, seguidos por 10 años”**

**Carolina Fuentes Jara**

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

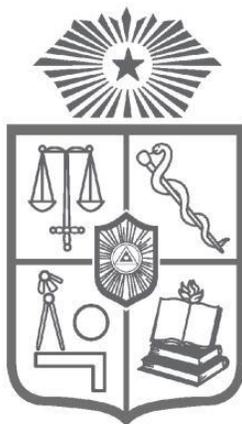
**Director de Tesis: Prof. Dra. Sandra López y Dra. Patricia Bustos**

2020



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

---



**“Sedentarismo y obesidad y su asociación a modificaciones de glicemia, insulina, proinsulina y HOMA en una cohorte de adultos jóvenes, seguidos por 10 años”**

Carolina Fuentes Jara

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

Director de Tesis: Prof. Dra. Sandra López y Dra. Patricia Bustos

2020

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

**INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER**

**Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la/el candidata(o)**

**Carolina Constanza Fuentes Jara ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magister en ciencias médicas y biológicas mención nutrición en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 26 de agosto 2020**

**Prof. Dra Sandra López Arana y Prof. Dra. Patricia Bustos**

**Directoras de Tesis**

**COMISION INFORMANTE DE TESIS**

**Prof. Dra Veronica Araya**

**Prof. Dra Carolina Nazzari**

**Prof. Dra Pamela Rojas**

**Presidente Comisión**

## **Dedicatoria**

*Esta tesis es dedicada a todos los investigadores que han hecho posible el crecimiento de la epidemiología de nuestro país, mediante distintos tipos de estudios.*

*Lo que ha permitido que futuras generaciones podamos comparar y entender mejor el comportamiento de nuestra población y que nos permita seguir aportando con nuevos conceptos poblacionales.*

## **Agradecimiento**

*Quiero agradecer en primer lugar a mis directoras de tesis la Dra. Patricia Bustos y la Dra. Sandra López sin su generosidad, empatía, compromiso y rigurosidad esto no se hubiera logrado, gracias por ayudar a llenar vacíos de información estadística y por su buena voluntad al enseñar.*

*A mi familia, por siempre apoyarme y entregarme la confianza que por momentos tembló durante el proceso, por escuchar mis alegrías y derrotas siempre con un abrazo y una sonrisa.*

*A mi querido Matías, mi más ferviente animador que siempre tuvo la palabra correcta para completar las etapas de este proceso, él me entregó una de las herramientas más necesarias durante una tesis, mantener el ánimo y el foco final.*

*A mis amigos que estuvieron durante el proceso en distintas etapas, para en ocasiones levantarme y en otras para darme nuevas visiones y nuevos desafíos.*

## Tabla de contenido

Tabla de contenido	1
Resumen proyecto tesis	2
Abstract	3
Introducción	4
Factores de riesgo cardiovascular como problema de salud pública	4
Epidemiología de la Resistencia a la insulina, estados pre diabéticos y Diabetes	5
Fisiopatología de la Resistencia a la insulina, estados pre diabéticos y Diabetes	7
Medición e importancia de insulina, proinsulina y HOMA	9
Evaluación de las alteraciones de glicemia, insulina y HOMA	10
Contexto en el que se realizó este estudio	11
Hipótesis	13
Objetivos Generales	13
Objetivos Específicos	13
Metodología	14
Diseño	14
Universo y muestra	14
Recolección de la información	15
Recolección de muestra	16
Definición de variables	17
Procesamiento	19
Análisis	19
Consideraciones éticas	20
Resultados	20
Discusión	31
Fortalezas y limitaciones	38
Conclusión	39
Recomendaciones	40
Resúmenes de Congresos y Publicaciones generadas por la tesis	40
Bibliografía	40
Anexos	48

## Resumen

En la actualidad, las enfermedades crónicas no transmisibles son frecuentes y se asocian a mayor discapacidad y mortalidad. La diabetes mellitus es una de estas patologías, tiene una frecuencia creciente y es una de las enfermedades que más muertes causan en el mundo. El sedentarismo y la obesidad se han asociado con esta patología, por lo que el estudio de las modificaciones en el tiempo que tienen la glicemia o insulina según estos factores de riesgo adquieren relevancia.

El objetivo de esta tesis fue determinar la asociación entre sedentarismo y obesidad con modificaciones en los valores de glicemia, insulina, proinsulina e índice HOMA a los 10 años de seguimiento de una cohorte de adultos jóvenes.

Se realizó un análisis secundario de un estudio de cohorte en jóvenes provenientes de las comunas de Limache y Olmué que se evaluaron en dos momentos; cuando tenían entre 22-28 años (n=998) y 10 años después (entre 2010 y 2012, n= 650) comparando los valores de glicemia, insulina, proinsulina y HOMA en los dos períodos estudiados, así como la frecuencia de valores alterados. Se determinó la asociación entre sedentarismo y obesidad y el cambio en las variables metabólicas, mediante modelos de regresión lineal y logística, inicialmente sin ajuste y posteriormente controlando por edad, sexo, nivel educacional y antecedente de diabetes, en el total de la muestra y luego estratificada por sexo.

Los participantes con obesidad tuvieron un incremento en el valor de glicemia a los 10 años de seguimiento, no así con el resto de las variables. Se encontró una asociación positiva y estadísticamente significativa entre la obesidad y el aumento de niveles de glicemia, insulina y HOMA en el total de la muestra, pero no hubo asociación con el sedentarismo y las variables metabólicas. En los modelos estratificados, los hombres con obesidad tuvieron mayor probabilidad de tener los valores de HOMA e insulina alterados, mientras las mujeres con obesidad tuvieron mayor probabilidad de alteración de glicemia.

Se concluyó que, si existe una relación entre la obesidad y aumento de las variables glicemia, insulina y HOMA, pero no con sedentarismo. Las mujeres con obesidad tienen más probabilidades de alteración de glicemia y los hombres con obesidad más probabilidad de tener alterada la insulina y el HOMA.

## **Abstract**

Currently, noncommunicable chronic diseases are frequent and associated with increased disability and mortality. Diabetes mellitus is one of these diseases; it has an increasing frequency and is one of the diseases that cause the most deaths worldwide. Sedentary lifestyle and obesity have been associated with this disease, so the study of the changes in blood glucose or insulin over these risk factors become relevant.

The objective of this thesis was to determine the association between sedentary lifestyle and obesity with changes in blood glucose, insulin, proinsulin and HOMA values at 10 years of follow-up of a cohort of young adults.

A secondary analysis of a cohort study was carried out among young people from the Limache and Olmué counties. They were assessed at two points; when they were 22-28 years ( $n = 998$ ) and 10 years later (between 2010 and 2012,  $n = 650$ ). The values of glycaemia, insulin, proinsulin and HOMA were compared. Likewise, the frequency of altered values was determined. The association between sedentary lifestyle and obesity and the changes in metabolic variables was assessed using linear and logistic regression models, without adjusting and subsequently controlling for age, sex, educational level, and family history of diabetes, in the total sample and then stratified by sex.

Participants with obesity had an increase in the glycemic value at 10 years of follow-up, as well as with the rest of the variables. A positive and statistically significant association was found between obesity and increased levels of glycemia, insulin and HOMA in the total sample, but there was no association with sedentary lifestyle and metabolic variables. In stratified models, obese men had greater probability of having HOMA and insulin values altered, while obese women had a greater probability of altered glycemia.

In conclusion, there is a relationship between obesity and the increase in the variables glycemia, insulin and HOMA, but not with a sedentary lifestyle. Obese women are more likely to have altered glycemia and obese men are more likely to have altered insulin and HOMA.

## Introducción

Durante el último siglo los países industrializados incorporaron a su modo de vida hábitos poco saludables, que se fueron extendiendo a otras regiones y que, como consecuencia de la globalización, ahora están prácticamente en todo el mundo. Debido al impacto negativo que estos hábitos tienen sobre la salud, así como el aumento en la esperanza de vida, la Organización Mundial de la Salud (OMS) pronosticó que entre las enfermedades que predominarán en el presente siglo, las crónicas degenerativas serán las que lideren la morbimortalidad [1]. Dentro de las enfermedades crónicas, las cardiovasculares son las más frecuentes. Se ha descrito que los factores de riesgo que están asociados en mayor medida a un incremento de estas patologías, se encuentran llevar una dieta hipercalórica, la inactividad física, el hábito de fumar y el consumo nocivo de alcohol. Los efectos de estos factores de riesgo comportamentales suelen asociarse también a hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia y sobrepeso u obesidad [2] que a su vez son factores de riesgo cardiovascular.

### Factores de riesgo cardiovascular como problema de salud pública

En el año 2017, se publicó la Encuesta Nacional de Salud (ENS), que mostró la magnitud de los distintos factores de riesgo que afectan a la población chilena en la actualidad. Entre los factores determinados, se observó que el sedentarismo (realizar menos de 3 veces por semana actividad física) es muy frecuente, llegando a un 86,7% en el total de la muestra analizada. Según sexo, el sedentarismo fue más frecuente en las mujeres. El 93% de las mujeres fueron clasificadas como sedentarias, mientras que en el caso de los hombres el sedentarismo fue de un 83%. Así mismo, el porcentaje de personas de ambos sexos con exceso de peso correspondió al 74,2%, siendo el 34,4% de los adultos clasificados como obesos. Al igual que con el sedentarismo, las mujeres presentaron mayor prevalencia de obesidad en comparación con los hombres con 33,7% versus el 28,6% [3].

Al comparar los datos reportados en la ENS 2016-17 con la ENS publicada en el año 2010, se observa que la población ha mejorado algunos factores de riesgo, pero en otros se ha mantenido o empeorado. Un ejemplo de esto es el nivel de actividad física, el cual se mantuvo estable. Por otra parte, uno de los aspectos más alarmantes fue el

aumento considerable de obesidad, que de 22,9% en el año 2010 aumentó casi un 10% en el 2017. Debido a que el riesgo de contraer enfermedades crónicas no transmisibles crece con el aumento del índice de masa corporal [3], probablemente la malnutrición por exceso, así como la falta de actividad física han contribuido al aumento de la prevalencia de diabetes en el país, la cual se incrementó en un 3% en tan solo 7 años. De acuerdo con la ENS 2016-17, la prevalencia de diabetes fue de 12,3% para el total de la población estudiada, observándose que en el grupo de adultos jóvenes (entre 25-44 años), fue de 6,3%. Al comparar con la ENS 2010, también se aprecia un aumento en la prevalencia de diabetes del 2,5% para el rango etario de 25-44 años, lo que nos permite deducir que los estados previos de la diabetes comienzan a edades tempranas [4].

Según datos de la OMS se estima que actualmente 422 millones de adultos a nivel mundial padecen diabetes y que el número de pacientes se ha cuadruplicado desde el año 1990. También, la International Diabetes Federation determinó para el año 2011 que 4.6 millones de personas entre 20 y 79 años murieron debido a esta enfermedad, lo cual correspondió a un 8,2% de la mortalidad mundial para ese año [5].

#### Epidemiología de la resistencia a la insulina, estados prediabéticos y diabetes

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la enfermedad endocrinológica más frecuente en todo el mundo. Se caracteriza por hiperglicemias constantes, como resultado de una alteración en la producción y utilización de la insulina [6]. La prevalencia de diabetes puede variar según la raza. Por ejemplo, en un estudio realizado en los Estados Unidos sobre las prevalencias de DM2 según raza, se encontró que los blancos americanos presentaban la prevalencia más baja con un 11,3% de DM2 y los latinos la más alta con un 22,6%, seguido de los afroamericanos con un 21,8% y los asiáticos con un 20,6% [7].

Aún en ausencia de hiperglicemia existen estados previos de la diabetes como el de la resistencia a la insulina (RI) que se define como la disminución de la capacidad de la insulina para realizar sus acciones biológicas en tejidos diana típicos, como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo. Presentar resistencia a la insulina

en edades tempranas ha demostrado ser un predictor en la evolución de prediabetes y diabetes [8].

En relación con los estados prediabéticos, el II consenso de endocrinología de Chile publicado en el 2015, refirió que aproximadamente 25 a 35% de la población occidental presenta resistencia a la insulina (RI) [9]. Sin embargo, actualmente, en países asiáticos estas prevalencias tienden al aumento. En la China se demostró que debido a los cambios socioeconómicos y de patrones alimentarios, se observa una mayor prevalencia de prediabetes en población joven. Huang y colaboradores [10] realizaron un estudio que mostró, que al pasar de los años van aumentando los casos de sujetos con prediabetes debido a un estilo de vida poco saludable y en su mayoría el peak se alcanza a los 65 años. Un patrón similar se vio en una población de asiáticos-americanos que presentan alteración de glicemia de ayuno, de la tolerancia a la glucosa y niveles elevados de insulina de ayuno en edades jóvenes, se evidenció que durante la edad adulta normalizan sus valores para luego presentar nuevamente alteraciones sobre los 60 años [11]. Así mismo, un estudio chileno, realizado en Limache, en el que participaron 850 personas de ambos sexos, entre 20 y 28 años, encontró que un 36% presentó RI [9], esto sería un indicador de que estados prediabéticos en edades tempranas se relacionarían directamente con la incidencia de diabetes en edades adultas. Por otra parte, la evidencia muestra que en poblaciones con diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano (menor a 40 años), la incidencia de resistencia a la insulina previa al diagnóstico es más alta y por lo tanto el proceso de falla de la célula  $\beta$  se acelera, presentando DM2 con requerimientos de insulina en etapas más tempranas de la enfermedad [12].

Siguiendo la historia natural de la enfermedad la condición de prediabetes o hiperglicemia intermedia o disglucemia, incluye una serie de condiciones tales como glicemia alterada en ayunas (GAA), intolerancia a la glucosa (ITG) o ambas condiciones (GAA + ITG) [13]. El riesgo promedio de desarrollar DM2 en las personas con niveles normales de glucosa es de un 0,7% por año, si se presenta una condición, GAA o ITG, el riesgo aumenta a 5-10% por año; y este aumenta al doble en las personas que presentan GAA e ITG paralelamente [14].

En un intento por determinar qué estado prediabético (GAA, ITG o ambos) al alterarse presenta mayor asociación con la diabetes, un grupo de investigadores en China realizaron un estudio prospectivo, en el cual se evaluaron a dos poblaciones de adultos jóvenes y adultos mayores de 60 años, con estados prediabético y una población con niveles normales de glicemia. Se realizaron dos evaluaciones con un periodo de 3 años de diferencia a cada grupo, en el cual se midieron distintas variables metabólicas, incluyendo insulina y el índice *homeostasis model assessment* (HOMA-IR), los resultados indicaron que la prevalencia de la DM2 no mostraba una diferencia significativa en los pacientes con niveles de glicemia normal, pero si se veía un leve incremento en la población joven con GAA [15].

Los estados prediabéticos resultan, por lo tanto, un área de interés para su detección más temprana y una posibilidad de intervención que resultaría en un cambio en la historia natural de la enfermedad.

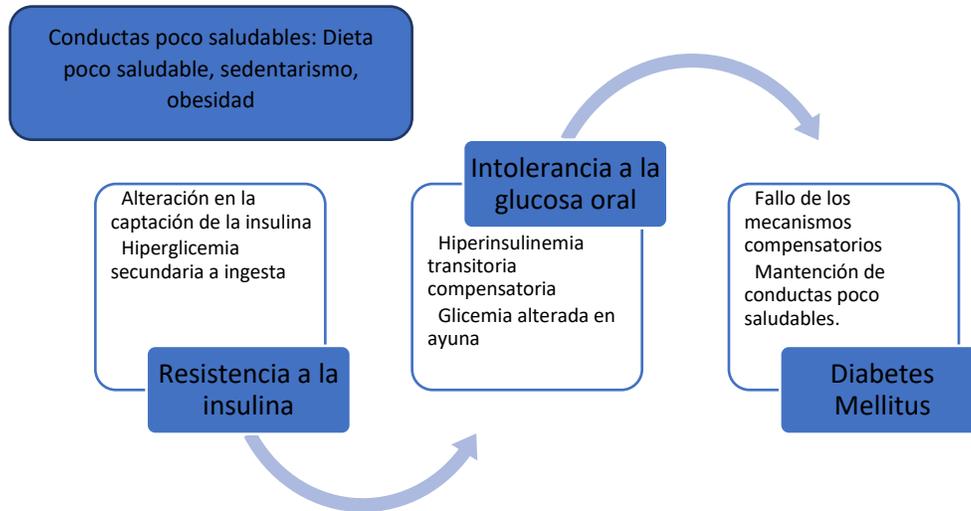
#### Fisiopatología de la resistencia a la insulina, estados prediabéticos y diabetes

La resistencia a la insulina puede ser una característica hereditaria principal, pero los factores adquiridos como la obesidad, el estilo de vida sedentario y el consumo de alimentos y sustancias nocivas (alcohol, grasas saturadas, *trans*) pueden provocar altos niveles de estrés oxidativo de la célula  $\beta$  (pero en particular la obesidad), que a su vez pueden ocasionar o exacerbar los mecanismos genéticos subyacentes de la disminución de la sensibilidad a la insulina [16]. En un intento por superar la resistencia a la insulina, la célula  $\beta$  aumenta la secreción de insulina, lo que resulta en una hiperinsulinemia transitoria, que es capaz de conservar una tolerancia a la glucosa relativamente normal, esto es debido a un aumento rápido en la secreción de proinsulina [17]. Sin embargo, en una subpoblación de sujetos, esta respuesta hiperinsulinémica es escasa para compensar completamente la resistencia a la insulina que prevalece, desarrollándose una alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT). Aunque un porcentaje de sujetos con IGT puede volver a la tolerancia normal a la glucosa, el IGT debe considerarse una etapa intermedia en el desarrollo de DM2, y muchos sujetos eventualmente progresan a la expresión franca de la enfermedad [18], como se muestra en el diagrama de la figura 1.

En la transición de la IGT a la DM2 franca, se pueden observar al menos tres cambios fisiopatológicos. En primer lugar, hay una marcada disminución en la función de las células  $\beta$  y secreción de insulina, esto se debe a anomalías genéticas preprogramadas en la función de las células  $\beta$ , a defectos adquiridos (como glucotoxicidad o lipotoxicidad), o a ambos, esto aún no está completamente dilucidado. Sin embargo, una disminución constante en la función de las células  $\beta$  acompaña esta transición y esto contribuye principalmente a la progresión de DM2. Un segundo cambio metabólico se observa a nivel hepático. Los sujetos con IGT tienen tasas basales normales de salida de glucosa hepática (HGO), mientras que los sujetos con hiperglicemia en ayunas han aumentado HGO. Por lo tanto, la capacidad del hígado para producir en exceso la glucosa es un factor importante que favorece (aunque sea secundario) a la patogénesis de la DM2.

En resumen, la expresión fenotípica de la DM2 involucra la alteración de la glucosa hepática, secreción de insulina deficiente y resistencia periférica a la insulina. La DM2 tiene un fuerte componente genético, y según un estudio en sujetos prediabéticos [15] indica que la resistencia a la insulina, acompañada de hiperinsulinemia, existe antes de que se origine un deterioro en el equilibrio metabólico de la glucosa. Después de un período de hiperinsulinemia compensatoria con tolerancia normal a la glucosa, la secreción de insulina de las células  $\beta$  disminuye y se produce una IGT lo que conlleva a DM2 [19].

Figura 1 Evolución de los estados prediabéticos



### Medición e importancia de la insulina, la proinsulina y el HOMA

La insulina es un factor importante en el curso de la diabetes mellitus, es una hormona asociada a la abundancia energética. Cuando ocurre un aumento de nutrientes hacia la sangre, se secreta insulina para que estos sean absorbidos y almacenados. En presencia de insulina crecen las reservas de hidratos de carbono, grasas y proteínas [20].

La insulina proviene de un precursor de cadena simple, la proinsulina. En el interior del aparato de Golgi de las células  $\beta$  pancreáticas, la proinsulina se divide por convertasas para formar insulina, péptido C y dos pares de aminoácidos básicos. Después se libera insulina a la circulación en concentración equimolar con péptido C. Además, se liberan cantidades pequeñas de proinsulina intacta y de intermediarios de la conversión de proinsulina. La proinsulina y los mediadores de la conversión relacionados pueden detectarse en la circulación. In vivo, la proinsulina tiene una fuerza biológica de alrededor del 10% contrastada con la insulina [21].

La contribución de la proinsulina a la hiperinsulinemia de la IGT se ha estudiado, ya que se ha visto en sujetos con diabetes una elevación de la proinsulina sérica. La hiperinsulinemia de la IGT no se explica mediante un aumento de la proinsulina, pero

se ha hallado un aumento de la concentración de proinsulina en ayunas y del índice proinsulina-insulina, en su primera fase de adaptación [22]. También se ha observado que la concentración alta de proinsulina en la IGT es un factor predictor de conversión futura en diabetes [23].

Así mismo, se ha evaluado la relación entre la proinsulina intacta de ayuno y la resistencia a la insulina en pacientes en tratamiento con hipoglicemiantes orales. Los resultados mostraron que el grupo con mayores niveles de resistencia a la insulina y falla de la célula  $\beta$ , presentaban mayores niveles de proinsulina intacta [24].

Se ha demostrado además que se puede cuantificar el nivel de insulino resistencia según los niveles de insulina y HOMA, en población que no presentan características clínicas ni analíticas de insulino resistencia [26]. Ascaso y colaboradores también mostraron que el sobrepeso y los valores alterados de glicemia y triglicéridos, aumentan las probabilidades de presentar resistencia a la insulina [26].

#### Evaluación de las alteraciones de glicemia, insulina y HOMA

Para detectar la resistencia a la insulina se manejan distintos parámetros. El patrón de oro es el denominado *clamp* euglucémico hiperinsulinémico que resulta muy poco práctico para su determinación en la práctica clínica rutinaria y en estudios poblacionales por lo que generalmente es utilizado en mayor medida en estudios de investigación. La estimación de las concentraciones de insulina y glucosa en ayunas, así como el índice HOMA (homeostatic model assessment =  $\text{insulinemia (U/mL)} \times \text{glicemia (mmol/L)} / 22,5$ ) son medidas más simples y útiles ya que no precisan de más que de una sola muestra de sangre para medir la resistencia a la insulina. En los últimos años, hay estudios que muestran cómo la alteración de las cifras de HOMA hasta la edad adulta, predice la evolución a prediabetes y DM2 [27].

La evaluación del índice HOMA y el índice cuantitativo de control de la sensibilidad a la insulina (QUICKI) se han utilizado para cuantificar los grados de resistencia a la insulina y la capacidad secretora de las células  $\beta$ . HOMA utiliza mediciones en ayunas de la glucosa en sangre y las concentraciones de insulina para calcular los índices de sensibilidad a la insulina y la función de las células  $\beta$ . El principio de HOMA es que la

glucosa en la sangre y las concentraciones de insulina están relacionadas por la retroalimentación de la glucosa en las células  $\beta$  para aumentar la secreción de insulina. El modelo asume que los sujetos de peso normal menores de 35 años tienen una resistencia a la insulina (R) de 1 y 100% de función de células  $\beta$  [22].

Por otra parte, la proinsulina intacta en ayunas se ha señalado como un marcador altamente específico para la resistencia a la insulina, y se puede usar en combinación con la puntuación HOMA para cuantificar en cuál estadio se encuentra la disfunción de las células  $\beta$  independientemente del control glicémico [25].

La medición de proinsulina intacta además a la glucosa durante el test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO) proporciona una visión adicional en el estado de la función de las células  $\beta$ . De hecho, podría ser un indicador útil para estimar el empeoramiento de la diabetes en sujetos que la padecen o sujetos con tolerancia a la glucosa alterada [27].

Hay que tener presente que existen distintos factores que influyen en la medición de insulina, como lo es la recolección de la muestra ya que la insulina se mantiene estable por un periodo de 24 horas, por lo que su procesamiento se debe realizar de manera oportuna. Para la cuantificación se recomienda la realización de ensayos inmunométricos (ensayos de saturación) que tienen mejor sensibilidad y especificidad y escasa reacción cruzada con la proinsulina [28]. La mantención de la proinsulina intacta en suero siempre ha sido causa de debate, con los métodos antiguos se alcanzan valores de aproximadamente el 40% de insulina intacta [29]. El sistema utilizado actualmente sigue los pasos establecidos por Koyama y colaboradores, que disminuye la descomposición de la proinsulina intacta estable en plasma modificando la condición del ensayo, al agregar anticuerpos específicos para las cadenas de péptido C y la incorporación de sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético al tubo de ensayo [30].

#### Contexto en el que se realizó este estudio

En las comunas de Limache y Olmué se identificó una cohorte de adultos jóvenes evaluados inicialmente a los 22 -28 años que se evaluó posteriormente 10 años

después y que ha permitido ver la evolución de distintos factores de riesgo o patologías prevalentes [31].

Limache es el lugar de nacimiento de los jóvenes estudiados, es una ciudad y comuna chilena situada en la provincia de Marga Marga, en la Región de Valparaíso. Limita con la comuna de Quillota al norte, Quilpué y Villa Alemana al sur, Olmué al este y Concón al oeste. Junto con las comunas de Olmué, Quilpué y Villa Alemana integra el Distrito Electoral N.º 6 y pertenece a la Circunscripción Senatorial VI (Valparaíso). Limache cuenta con 46.121 habitantes en 2017 (INE), y con una densidad de población de 133,49 hab/Km<sup>2</sup> [33]. Se caracteriza por ser una zona semi urbana, con altas tasas de ruralidad. Gran parte de la población se dedica a la agricultura con trabajos esporádicos como temporeros y más recientemente con desarrollo del turismo.

Una población semi urbana presenta factores de riesgo propios, ya que, existe acceso a salud, pero las limitaciones culturales, nivel educacional y la edad supone una limitación para mantener estilos de vida más saludable, ya que se ha visto que en adultos jóvenes hay una menor conciencia sobre estilos de vida saludable. [73]

Estas particularidades hacen que este tipo de población sea interesante para estudiar la asociación entre sedentarismo y obesidad con modificaciones en los valores de glicemia, insulina, proinsulina y HOMA a los 10 años de seguimiento de estos adultos.

## **Hipótesis**

Los adultos clasificados como sedentarios y con obesidad cuando tenían entre 22 y 28 años, tendrán valores más elevados de glicemia, insulina, proinsulina y HOMA a los 10 años de seguimiento.

## **Objetivos Generales**

Determinar la asociación entre sedentarismo y obesidad con modificaciones en los valores de glicemia, insulina, proinsulina y HOMA a los 10 años de seguimiento de una cohorte de adultos jóvenes.

## **Objetivos Específicos**

1. Describir los valores de glicemia, insulina, proinsulina y HOMA en la primera evaluación (cuando los participantes tenían entre 22 y 28 años) y 10 años después (cuando tenían entre 32 y 38 años), en la población estudiada.
2. Estimar las diferencias en los valores de glicemia, insulina, proinsulina y HOMA en la primera evaluación (cuando los participantes tenían entre 22 y 28 años) con los de la medición realizada 10 años después (cuando tenían entre 32 y 38 años) según sedentarismo y obesidad.
3. Determinar la asociación entre sedentarismo y obesidad con modificaciones en los valores de glicemia, insulina, proinsulina y HOMA a los 10 años de seguimiento de una cohorte de adultos jóvenes sin ajuste y ajustado por variables confusoras tales como edad, sexo y nivel de escolaridad.
4. Comparar si la asociación entre sedentarismo y obesidad y valores alterados de insulina y HOMA cambian utilizando los puntos de corte dados por la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SCHD), versus los dados por Acosta y colaboradores.
5. Estimar el efecto modificador de la variable sexo con las asociaciones encontradas.

## **Metodología**

Esta tesis es parte de una línea de investigación destinada a conocer los factores de riesgo de enfermedades crónicas en adultos jóvenes (Proyectos FONDECYT 1010572 y 1100414) [31] [32]. En estos proyectos se seleccionó inicialmente personas de 22 a 28 años de ambos sexos, que fueron evaluadas 10 años después. Las personas que participaron en estos estudios nacieron en el Hospital de Limache, Región de Valparaíso y al momento del estudio vivían en las comunas de Limache u Olmué.

Como criterio de inclusión se consideró su voluntariedad a participar y la capacidad de entender y contestar diversas encuestas. Se excluyeron de la selección embarazadas y nodrizas, personas privadas de libertad y aquellas personas portadoras de enfermedades metabólicas o genéticas por la posibilidad de alteración de las variables metabólicas estudiadas.

### Diseño

En el presente estudio se realizó un análisis secundario de los datos de la cohorte Limache, cuyas mediciones fueron efectuadas en el período 2000 y 2002 cuando los participantes tenían 22 a 28 años y 10 años después cuando estos mismos participantes tenían entre 32 a 38 años.

### Universo y muestra

Para la primera evaluación, realizada entre los años 2000 a 2002 se seleccionó en forma aleatoria una muestra de 1000 personas, de un universo de 3092 nacidos vivos en el Hospital de Limache entre los años 1974 y 1978, contándose para los análisis de esta tesis con 998 muestras de sangre. En el seguimiento (10 años después, entre 2010 y 2012) se cuenta con la participación de 796 personas, de las cuales 650 tuvieron muestras de sangre. La reducción de la cohorte se debió en parte a la migración de la población en los 10 años de seguimiento, a dificultades de contacto por problemas en la ubicación de los domicilios o cambio de dirección y en una proporción mucho menor a personas que se negaron a seguir participando. Para esta tesis se cuenta entonces con tamaños de muestras suficientes para realizar los análisis propuestos y comprobar o rechazar la hipótesis planteada. Según un estudio previo realizado por Ferrannini y colaboradores [34] después de 7 años de seguimiento a una

cohorte mexicana de adultos entre los 35 a 64 años la glicemia variaba  $\pm 0,79$  mmol/l, lo que equivaldría a 14,23 mg/dL. Utilizando la fórmula para poblaciones finitas que se señala a continuación y usando un nivel de confianza del 95% y un error máximo de 2mg/dL se necesitarían 168 individuos.

$$n = \frac{NZ^2\sigma^2}{\varepsilon^2(N-1) + Z^2\sigma^2}$$

Teniendo en cuenta que la muestra seguida en el estudio de Ferrannini incluye sujetos de mayor edad, un aumento del 20% sería adecuado por lo que alrededor de 200 sujetos serían suficientes para establecer los cambios en las variables metabólicas y las asociaciones que se pretenden evaluar en este estudio.

#### Recolección de la información

En este estudio personal capacitado y estandarizado recolectó la información a través de encuestas que permitieron conocer los antecedentes de salud y características socioeconómicas como edad, nivel de escolaridad y sexo. Además, se les consultó a los participantes si el padre o la madre tenían antecedentes de enfermedades crónicas, entre ellas diabetes mellitus tipo 2. Las posibles respuestas podían ser: i) si la tiene, ii) no la tiene, iii) no sabe. Así mismo, se realizaron mediciones antropométricas y toma de muestras de sangre, cuando los participantes tenían entre 22 y 28 años y luego 10 años después cuando estos mismos participantes tenían entre 32 a 38 años [35].

La actividad física se estimó mediante la Encuesta Internacional de Actividad Física (IPAQ) la versión corta proporciona información sobre el tiempo empleado al caminar, en actividades de intensidad moderada y vigorosa y en actividades sedentarias que cataloga según las unidades de medida del índice metabólico (METs min/sem) la actividad en baja, moderada y alta [36]. Se obtuvieron los datos antropométricos de peso, talla y perímetro abdominal. En la medición del peso se utilizó una balanza con precisión de 100 g y la estatura un cartabón con precisión de 1 mm. Estas mediciones se realizaron sin zapatos y con ropa liviana. Con los datos obtenidos se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC). El IMC permitió clasificar el estado nutricional de los participantes en enflaquecidos, normales, sobrepeso y con obesidad [37]. Para los análisis de esta tesis, el estado nutricional de los participantes se agrupó en dos

categorías: i) Ausencia de obesidad en aquellos con un IMC < 29,9kg/m<sup>2</sup> y ii) con obesidad en aquellos con un IMC ≥30kg/m<sup>2</sup>. El perímetro abdominal se midió con una cinta métrica flexible en el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca [38] variable que podría considerarse en vez del IMC para evaluar el efecto del exceso de peso en las asociaciones buscadas. Se utilizó el punto de corte establecido de la guía de “Enfoque de riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares”, del Ministerio de Salud (MINSAL), la cual recomienda los propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que los fija en ≥ 90 cm para hombres y ≥ 80 cm para mujeres [39].

#### Recolección de muestra

La muestra de sangre se obtuvo previo ayuno de 12 horas y en ella se determinó glicemia, insulina, proinsulina y HOMA. Las muestras se separaron por color, frasco eppendorf rojo, tubo gris la glicemia, eppendorf celeste proinsulina y amarillo insulina, en tubos en hielo. La muestra de sangre fue procesada y congelada en el hospital de Limache para su posterior análisis en el laboratorio de la Pontificia Universidad Católica de Chile. La glicemia se midió con método enzimático (GOD/PAP method, Human diagnostica, Alemania). La insulinemia y proinsulina se evaluaron por RIA (Insulin Kit DPC. Los Angeles, EEUU y Linco Research Inc, St Charles, MO, USA respectivamente) Según información proporcionada por el laboratorio encargado del procesamiento de las muestras, el coeficiente de variación (CV) para las determinaciones realizadas fueron los siguientes: i) para glicemia, CV intra laboratorio: 5,3 % y CV inter laboratorios, 5,7 %; ii) para insulina CV intra laboratorio: 4,5 % y CV inter laboratorio: 6,2 % y iii) para proinsulina: CV intra laboratorio: 3,9 % y CV inter laboratorio: 6,1 %. Estos valores están en los rangos estimados como aceptables al ser cercanos al ideal que es ≤5%. Adicionalmente, se informó que la reacción cruzada entre insulina con proinsulina es insignificante, de 0,36 % (cuando se analiza una concentración de insulina de 111083 pMol/L) por lo que no habría interferencia entre las mediciones.

Para el cálculo del HOMA se utilizó la fórmula publicada por Matheus y cols,  $HOMA = \text{insulinemia uU/ml} \times \text{glicemia mmol/L} / 22,5 \text{ mg/dL}$ . La definición del punto de corte

para RI fue 2,53 mg/dL valor que se obtuvo de un estudio realizado en 120 adultos chilenos entre 19 y 40 años donde se encontró que los valores de HOMA-IR oscilaron entre 0,5 y 3,0, basándose en el promedio más una desviación estándar [40]. Pero, además se realizó con el punto de corte de 2,6 establecido por la II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina [9].

La tabla 1 resume como fueron categorizadas las variables que se tuvieron en cuenta para esta tesis.

Tabla 1 Variables

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala</b>	<b>Operacionalización</b>
<b>Estado nutricional (IMC categorizado)</b>	Exposición	Categórica	0= Normal (IMC 18,5-29,9kg/m <sup>2</sup> ) 1= Obesidad (IMC ≥30kg/m <sup>2</sup> )
<b>Perímetro de cintura</b>	Exposición	Categórica	0= <80 cm en mujeres y < 90 cm en hombres 1= ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 90 en hombres
<b>Sedentarismo, evaluado según encuesta IPAQ</b>	Exposición	Categórica	0= Activos (≥3000 METs/min/sem) 1= Sedentarios (< 2999 METs/min/sem)
<b>Insulina</b>	Dependiente	Continua  Categórica	Insulinemia en uUI/ml  0= Normal :≤ 24,9 uUI/ml 1= Elevada: ≥ 25,0 uUI/ml Y punto de corte de SCHED 0= Normal :≤ 14,9 uUI/ml 1= Elevada: ≥ 15,0 uUI/ml
<b>HOMA</b>	Dependiente	Continua  Categórica	HOMA en mg/dL  0= Normal: < 2,53 mg/dL

			1=Elevada: $\geq 2,53$ mg/dL Y punto de corte de SCHED 0= Normal < 2,6 mg/dL 1= Elevada $\geq 2,6$ mg/dL
<b>Glicemia</b>	Dependiente	Continua	Glicemia en mg/dL
		Categórica	0=Normal: < 100 mg/dL 1= Elevada: 100 a 125 mg/dL 2= Obs diabetes: > 126 mg/dL
<b>Proinsulina</b>	Dependiente	Continua	Proinsulina en pmol/L
		Categórica	Se determinó según distribución de frecuencias, eligiendo el 75% superior como valor alto.
<b>Edad</b>	Control	Continua	Años cumplidos
<b>Sexo (según condición biológica)</b>	Control	Categórica	0= Mujer 1= Hombre
<b>Escolaridad</b>	Control	Continua	Número de años aprobados.
<b>Antecedente de DM2 familiar</b>	Control	Categórica	0= Si 1= No 2= Desconoce

### Procesamiento

Se inspeccionaron las variables requeridas para esta tesis, identificando posibles desbalances, datos mal codificados y puntos escapados (outliers).

## Análisis

Para las variables cuantitativas de tipo continuo se estimó si distribuían normalmente, a través del test Kolmogorov-Smirnov. Debido a que estas variables no presentaron distribución normal los resultados se presentan como medianas con su respectivo percentil 25 y 75 de las características generales de la población y de las variables metabólicas en ambos períodos estudiados. La comparación de los grupos en estas variables continuas se hizo con el test de hipótesis de U de Mann-Whitney. También se calculó en ambos periodos los porcentajes de personas que presentaban valores alterados en las variables dependientes o de control, empleando para su comparación el test de Chi<sup>2</sup>.

Para determinar la asociación entre sedentarismo y obesidad y el cambio en las variables metabólicas, se utilizaron modelos de regresión lineal para las variables continuas (estimando el coeficiente  $\beta$  y sus intervalos de confianza al 95%) y regresión logística, para determinar como el sedentarismo y la obesidad se asociaban con la presencia de insulino resistencia o insulina alterada. Inicialmente las asociaciones se realizaron sin ajuste (modelo 1) y posteriormente controlando por edad, sexo y nivel educacional (modelo 2). Finalmente, se realizó un tercer modelo ajustando adicionalmente por la variable de antecedente familiar de DM2. Así mismo se estratificaron los análisis según sexo.

Como hubo una pérdida de personas entre la primera y segunda evaluación, se caracterizó esta pérdida en las tablas de descripción de la población y adicionalmente, se presentan los modelos estratificados por sexo. Cabe destacar que la tasa de deserción calculada para el estudio original (cuyo n inicial fue superior ya que las variables de interés eran la salud respiratoria) fue mayor en hombres que en mujeres y en aquellos con menor nivel socioeconómico. Hubo un menor porcentaje de fumadores en la segunda evaluación, pero las diferencias en las variables metabólicas y presión arterial entre una evaluación y la siguiente fueron menores [30].

## Consideraciones éticas

El estudio del cual deriva esta tesis fue aprobado por el Comité de Ética para seres humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Previo a la realización

de las encuestas de mediciones, todas las personas firmaron un consentimiento informado. Este consentimiento informa acerca de las fases del estudio (encuestas, mediciones, extracción de sangre) y que la participación del entrevistado es voluntaria, pudiendo retirarse en cualquier momento si lo desea. También se le explicó que este estudio no lo beneficiará directamente, pero contribuirá a mejorar el conocimiento sobre las causas de las enfermedades crónicas no transmisibles y que no le significará ningún gasto. Se le expone que se le entregará copia de sus exámenes y que si se detecta alguno de ellos alterado se le comunicará para que consulte.

Finalmente, se le indicó que toda la información que se derive de su participación se conservará en forma confidencial, esto es, que su información se registra con un número de identificación pero que los análisis se realizarán con el total de los casos conjunto. Si los resultados de este estudio se presentaran en un congreso o se publicaran, tampoco será posible identificarlo. Adicionalmente, toda la información derivada de esta participación se conservará en forma confidencial.

## **Resultados**

La muestra estudiada en la primera evaluación fue de 1001 personas, en donde el 50% tenía menos de 25 años (P25-P75: 24,0- 26,0), con una mediana de seguimiento de 10,2 años. La proporción por sexo fue de 43% hombres y 57% mujeres. El 50% de la muestra tenía más de 12 años de educación, lo que indica que más de la mitad tenía estudios superiores. En relación con sus medidas antropométricas el 50% de los participantes tenían un IMC por encima de 24,9kg/m<sup>2</sup> límite para normopeso, mientras que el perímetro de cintura estuvo por encima de 82,6 centímetros (cm) en el 50% de los participantes. La proporción de participantes con obesidad fue de 15,5%, y  $\frac{3}{4}$  de la muestra (76,1%) fueron clasificados como sedentarios. En relación con el antecedente de DM2 familiar, el 9,2% tenía madre con DM2, mientras el 7,5% señaló que su padre tenía DM2.

Al comparar las características de la línea de base entre el grupo que se mantuvo en el seguimiento y el grupo que no, existen diferencias en la distribución entre el sexo masculino y femenino, debido a que la pérdida de participantes entre ambas evaluaciones fue predominantemente de hombres disminuyendo en un 9% del total en

el seguimiento, por otra parte, el porcentaje de población sedentaria y con obesidad no exhibió diferencias significativas. La escolaridad en cambio sí presentó diferencias estadísticamente significativas entre los que iniciaron el estudio y los que no continuaron. La población que se perdió entre evaluaciones presenta una mediana de escolaridad levemente mayor.

Tabla 2 Características generales de la población en estudio

	1° Evaluación N=1001	Respuesta en 2010-2012 N=650	No responden en 2010-2012 N= 351	P valor**
<b>Edad (Mediana, años)</b>	25	25	25	0,81
<b>p25 - p75</b>	24,0 – 26,0	24,0 – 26,0	24,0 – 26,0	
<b>Masculino %</b>	43,9	34,3	38,5	0,001
<b>Femenino %</b>	56,1	65,7	61,5	
<b>Escolaridad (Mediana, años)</b>	12	12	12	0,001
<b>p25 – p75</b>	09 - 12	9 – 12	10- 13	
<b>Antecedente de DM2</b>				
<b>Madre</b>				
<b>Si %</b>	9,2	10,3	7,1	0,25
<b>No %</b>	85,8	84,8	87,7	
<b>No sabe %</b>	5	4,9	5,1	
<b>Padre</b>				
<b>Si %</b>	7,5	7,1	8,3	0,54
<b>No %</b>	81,6	82,6	79,8	
<b>No sabe %</b>	10,9	10,3	12	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
<b>mediana</b>	24,9	25	24,9	
<b>p25 – p75</b>	22,6 – 28,1	22,6 – 28,4	22,8 – 27,9	0,94
<b>Perímetro abdominal (cm)</b>				
<b>mediana</b>	82,6	82	83,5	0,001
<b>p25 - p75</b>	75,5 – 90,0	75,0 – 90,0	77,0 – 90,2	
<b>Masculino mediana</b>	84,4	83,1	85,3	
<b>p25 - p75</b>	77,9 – 90	77,0 - 90,0	79,0 – 90,8	
<b>Mujeres mediana</b>	81	81	80,1	
<b>p25 - p75</b>	74,0 – 90,0	74,0 – 90,0	73,5 – 90,0	
<b>Estado nutricional %</b>				
<b>Sin obesidad</b>	84,5	83,1	87,2	0,087
<b>Con obesidad</b>	15,5	16,9	12,8	
<b>Actividad física %</b>				
<b>Sedentario</b>	76,1	77,8	72,9	0,08
<b>Activo</b>	23,9	22,2	27,1	

El p valor es la diferencia entre los valores de los que responden vs. los que no responden en la segunda evaluación mediante el test de U de Mann Whitney.

En la tabla 3, se describen las medianas de las variables metabólicas. El 50% de los participantes mostraron valores por debajo de 100 mg/dL en glicemia, 10,2 uUI/ml en

insulina, 2,2 mg/dL en HOMA y 10,6 pmol/L en proinsulina en las mediciones de línea de base. Al comparar entre aquellos que fueron medidos 10 años después, se encuentra que los que no continuaron tenían medianas de glicemia, insulina, HOMA y proinsulina mayores que aquellos que continuaron en el estudio y estas diferencias fueron estadísticamente significativas. A los 10 años después, se pudo constatar que en ambas evaluaciones todas las variables presentaron medianas dentro de los rangos de normalidad establecidos para cada una de ellas. Pero cabe mencionar que la glicemia presentó un incremento de casi 7 mg/dL entre ambos periodos, señalando que más de la mitad de la población, tuvo un aumento de los valores de glicemia, pero se mantuvieron bajo los 100 mg/dL.

Tabla 3 Medianas de las variables metabólicas en las dos evaluaciones

	1° Evaluación N = 1001	Respuesta en 2010-2012 N=650	No responden en 2010-2012 N= 351	P** valor
<b>Glicemia mg/dL</b>	85,5	84,9	86,2	0,03
<b>p25 – p 75</b>	80,2 – 91,3	80,1–90,7	80,2– 93,0	
<b>Insulina uUI/ml</b>	10,2	9,9	10,4	0,07
<b>p25 – p 75</b>	8,3 – 13,2	8,2 – 13,2	8,5 – 13,2	
<b>HOMA</b>	2,2	2,1	2,3	0,02
<b>p25 - p75</b>	1,7 – 2,9	1,7 – 2,9	1,8 – 2,9	
<b>Proinsulina</b>				
<b>pmol/L</b>	10,6	10,3	11,2	0,02
<b>p25 – p75</b>	7,6 – 14,7	7,4 – 14,4	8,0 – 15,4	

P\*\* valor es la diferencia entre los participantes que responde en 2010-2012 y los que no responden en 2010-2012 mediante el test U de Mann Whitney

Al categorizar los valores de las variables metabólicas en normales y elevados, en la primera evaluación el porcentaje de personas con valores de glicemia mayores a 100 mg/dL fue de un 7,2%, mientras que un 16,8% presentó valores de insulina mayor a 15 uUI/ml y un 3,2% estuvo por encima de 25,0 uUI/ml, el 34,7% obtuvo HOMA mayor a 2,53 y un 32,3% sobre 2,6. La proporción de personas con valores sobre p75 de proinsulina fue de 27,2%. A los 10 años el porcentaje de personas con valores sobre los 100 mg/dL de glicemia aumentó significativamente a 21,2%. El porcentaje de personas con valores alterados de insulina se mantuvieron alrededor de 3%, los de HOMA elevado se redujeron en 10 puntos porcentuales, mientras que los valores elevados de proinsulina se redujeron, pero no significativamente en la segunda evaluación (Tabla 4).

Tabla 4 Proporción de participantes con valores alterados de las variables metabólicas estudiadas (glicemia, insulina, HOMA y proinsulina) según período de evaluación.

	1° Evaluación %	2° Evaluación %	p valor (McNemar test)
<b>Glicemia</b>			
<100 mg/dL	95,5	79	0,0001
100-126 mg/dL	4,2	18,6	0,0001
>126	3	2,5	0,0001
<b>Insulina</b>			
Normal ≤ 24,9 uUI/ml	96,8	96,6	NS
Alterada ≥ 25,0 uUI/ml	3,2	3,4	
Normal ≤ 14,9 uUI/ml	83,2	89,5	< 0,001
Alterada ≥ 15,0 uUI/ml	16,8	10,5	
<b>HOMA</b>			
Normal < 2,6 mg/dL	67,7	77,4	<0,001
Alterado ≥ 2,6 mg/dl	32,3	22,6	<0,001
Normal < 2,53 mg/dL	65,3	76	0,0001
Alterado ≥ 2,53 mg/dL	34,7	24	0,0001
Proinsulina pmol/L >p 75 de los resultados obtenidos	27,2	24,8	>0,05

Insulina > 15 es el punto de corte establecido por la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina e Insulina >25 es el punto de corte establecido en el kit RIA realizado en la medición HOMA >2,53 es el punto de corte de acuerdo con estudio elegido en población chilena de Limache y el de 2,6 de acuerdo con II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina

La tabla 5 describe las medianas de las variables metabólicas entre aquellos clasificados con obesidad y sin obesidad, de acuerdo con el IMC, estos análisis se realizaron con los 650 participantes que se evaluaron al inicio del estudio y a los 10 años después. Los valores de las medianas de glicemia, insulina, HOMA y proinsulina fueron mayores en el grupo con obesidad en ambas mediciones, los valores de la glicemia, insulina y proinsulina en rango de normalidad, pero más de la mitad de la población con obesidad presentó un HOMA alterado de más de 3,2 mg/dL. En la segunda medición la glicemia mostró un acrecentamiento estadísticamente

significativo en la mediana de 8 mg/dL, pero se mantuvo por debajo de los 100 mg d/L, el valor de la mediana del HOMA tuvo una disminución estadísticamente significativa a 2,3 mg/dL.

Tabla 5 Variables metabólicas según obesidad de acuerdo con el IMC en ambos sexos

Variables	Primera Evaluación			Segunda Evaluación		
	Con Obesidad Mediana p 25 – p75	Sin obesidad Mediana p 25 – p75	p valor	Con Obesidad Mediana p 25 – p75	Sin obesidad Mediana p 25 – p75	p valor
<b>Glicemia</b> <b>mg/dL</b>	87,5 (81,8- 92,5)	84,6 79,7 – 90,1	0,02	96 87,0 – 104,0	91 84,0 – 98,0	<0,05
<b>Insulina</b> <b>uUI/ml</b>	14,8 10,9 – 19,5	9,6 8,1 – 12,2	<0,05	9,4 7,8 – 13,5	8,2 6,7 – 10,1	<0,05
<b>Homa</b> <b>mg/dL</b>	3,2 2,4 – 4,4	2,1 1,7 – 2,6	<0,05	2,3 1,7 – 3,5	1,8 1,4 – 2,4	<0,05
<b>Proinsulina</b> <b>pmol/L</b>	15,6 10,6 – 21,3	9,8 7,0 – 13,4	<0,05	8,8 7,3 – 2,2	8,4 6,6 – 11,1	0,04

El n del grupo de los participantes con obesidad en la primera evaluación era de 110 y los que no de 540 .

En la tabla 6 se presentan las medianas de las variables metabólicas según participantes con obesidad y sin obesidad de acuerdo con el perímetro de cintura, al comparar los valores de glicemia, insulina, HOMA y proinsulina las medianas fueron mayores en el grupo de los participantes con obesidad en ambas mediciones, en la primera medición se repite lo presentado en la tabla anterior, donde más de la mitad de la población presentaba valores dentro de los rangos de normalidad mencionados en glicemia, insulina y proinsulina, pero el HOMA tiene el valor límite de 2,6 y en la segunda evaluación hubo un aumento de 7 mg/dL en la mediana de glicemia, pero se mantuvo por debajo de 100 mg/dL, el HOMA por otra parte tuvo una disminución estadísticamente significativa a 1,7 mg/dL la mediana.

Tabla 6 Variables metabólicas según obesidad por perímetro de cintura en ambos sexos

Variables	Primera evaluación			Segunda Evaluación		
	Con Obesidad mediana p25 – p75	Sin obesidad mediana p25 – p75	p valor	Con Obesidad Mediana p25 – p75	Sin obesidad mediana p25 – p75	p valor

<b>Glicemia</b>	85,6	84,3	0,25	93	91	0,001
<b>mg/dL</b>	80,8 - 91,3	79,4 - 90,1		86,0 - 102,0	84,0 - 97,0	
<b>Insulina</b>	12,1	9	0,001	9	7,9	0,001
<b>uUI/ml</b>	9,5 - 16,1	7,6 - 11,1		7,4 - 12,1	6,6 - 9,6	
<b>Homa</b>	2,5	1,5	0,001	2,1	1,7	0,001
<b>mg/dL</b>	1,9 - 3,4	1,8 - 2,3		1,6 - 3,0	1,4 - 2,2	
<b>Proinsulina</b>	11,8	8,9	0,001	8,8	8,3	0,001
<b>pmol/L</b>	8,6 - 16,1	6,7 - 12,9		7,0 - 11,7	6,5 - 10,6	

El n del grupo de los participantes con obesidad en la primera evaluación fue de 283 y el n de los que no presentaban obesidad fue de 367

La tabla 7 describe el comportamiento de las variables evaluadas según el sedentarismo, no se encontraron diferencias significativas con los valores de glicemia, insulina, HOMA y proinsulina a los 10 años entre la población sedentaria y no sedentaria.

Tabla 7 Variables metabólicas según sedentarismo en ambos sexos

Variables	Primera Evaluación			Segunda Evaluación		
	Sedentario mediana p 25 - p75	No Sedentario mediana p25 - p75	p valor	Sedentario Mediana p25 - p75	No Sedentario Mediana p25 - p75	p valor
<b>Glicemia</b>	85,2	84,6	0,667	91	92	0,43
<b>mg/dL</b>	80,2 - 90,4	79,5 - 91		84,0 - 98,0	84,0 - 101,0	
<b>Insulina</b>	10,3	9,4	0,419	8,3	8,5	0,36
<b>uUI/ml</b>	8,3 - 13,3	8,3 - 13,3		6,8 - 10,3	6,9 - 11,3	
<b>Homa</b>	2,1	2	0,299	1,9	1,9	0,25
<b>mg/dL</b>	1,7 - 2,9	1,6 - 2,8		1,5 - 2,5	1,5 - 2,6	
<b>Proinsulina</b>	10,6	9,9	0,076	8,5	8,3	0,9
<b>pmol/L</b>	7,4 - 14,6	7,4 - 14,6		6,8 - 11,1	6,6 - 11,4	

El n del grupo de los sedentarios de la primera evaluación fue de 144 y del grupo no sedentario fue de 506

En la tabla 8, se muestra la asociación de las variables de obesidad según IMC, CC y sedentarismo, sin ajuste (modelos 1), ajustadas por sexo, años de escolaridad y edad (modelos 2) y ajustada por la variable antecedente familiar de DM2 (modelos 3). En el modelo 1 de obesidad por IMC, se observa que por cada  $\text{kg/m}^2$  que se incrementa, la glicemia sube 9,74 mg/dL, en el modelo 2 esta asociación sube a casi 10 mg/dL. Este comportamiento es similar para la insulina que por cada  $\text{kg/m}^2$  aumenta 2,8 mg/dL y ajustado a 2,92 mg/dL, en el HOMA también se ve un aumento de casi 1 punto en ambos modelos.

La obesidad medida por CC indica que por cada cm que se eleva el perímetro de cintura la glicemia aumenta en 6,27 mg/dL en el modelo sin ajuste y en 6,89 mg/dL en el modelo con ajuste. La insulina y el HOMA presentan incrementos similares a los observados en la obesidad por IMC. La proinsulina no presenta asociación significativa con ninguna de las variables medidas.

El modelo 3 no mostró ningún cambio significativo a lo analizado en los modelos anteriores, lo que implicaría que el antecedente de DM2 no está estadísticamente asociado a un aumento de los valores en las variables estudiadas.

Por otra parte, el sedentarismo no presentó asociaciones estadísticamente significativas con las variables metabólicas estudiadas.

Tabla 8 Asociación mediante regresión lineal de las variables de obesidad por IMC, por CC y el sedentarismo.

	Glicemia		Insulina		HOMA		Proinsulina	
	Coef B 95% IC	p valor	Coef B 95% IC	p valor	Coef B 95% IC	p valor	Coef B 95% IC	p valor
<b>Modelo 1</b>								
<b>Obesidad por IMC</b>	9,74 5,34 -14,16	<0,001	2,8 1,66 – 3,94	<0,001	0,92 0,60 – 1,24	<0,001	0,7 -0,21 -1,62	0,13
<b>Modelo 2*</b>								
<b>Obesidad por IMC</b>	9,98 5,49 – 14,47	<0,001	2,92 1,76 – 4,07	<0,001	0,95 0,62 – 1,27	<0,001	0,73 -0,21 -1,67	0,128
<b>Modelo 3</b>								
<b>Obesidad por IMC</b>	9,85 5,35- 14,30	< 0,001	2,94 1,78- 4,10	< 0,001	0,95 0,62-1,28	< 0,001	0,75 -0,19 -1,69	0,12
<b>Modelo 1</b>								
<b>Obesidad por CC</b>	6,27 2,91 – 9,62	<0,001	2,41 1,55 – 3,27	<0,001	0,75 0,51 – 1,0	<0,001	0,76 0,06 –1,45	0,03
<b>Modelo 2*</b>								
<b>Obesidad por CC</b>	6,89 3,34 – 10,39	<0,001	2,76 1,90 –3,67	<0,001	0,85 0,6 – 1,10	<0,001	0,86 0,13 –1,59	0,02
<b>Modelo 3°</b>								
<b>Obesidad por CC</b>	6,83 3,34 -10,34	< 0,001	2,81 1,92 - 3,69	< 0,001	0,85 0,6 - 1,10	< 0,001	0,86 0,13- 1,59	0,22
<b>Modelo 1</b>								
<b>Sedentarismo</b>	-2,45	0,23	-0,9	0,09	-0,29	0,05	-0,29	0,5

	-6,46 - 1,59		-1,94 -0,14		-0,59 - 0,002		-1,12 -0,55	
<b>Modelo 2*</b>								
<b>Sedentarismo</b>	-1,29	0,56	-0,73	0,21	-0,23	0,16	-0,19	0,68
	-5,66 - 3,07		-1,86 -0,40		-0,55 - 0,89		-1,09 -0,71	
<b>Modelo 3°</b>								
<b>Sedentarismo</b>	-1,21	0,56	-0,77	0,18	-0,24	0,14	-0,19	0,69
	-5,58 - 3,16		-1,90 -0,36		-0,56 - 0,08		-1,09 -0,72	

\*Modelos 1 sin ajuste. Modelo 2 con ajustes por las variables de sexo, años de escolaridad y edad. Modelo 3, es igual al modelo 2, además ajustado por la variable antecedentes familiares

La tabla 9 muestra los modelos estratificados por sexo. En los hombres no hubo una asociación estadísticamente significativa ni con la glicemia ni con proinsulina, mientras que para las otras variables metabólicas del estudio si se encontró asociación estadísticamente significativa la cual se mantuvo en el modelo ajustado. Para las mujeres, hubo asociación con glicemia, insulina y HOMA, no con proinsulina. En los hombres por cada kg/m<sup>2</sup> de IMC, aumenta 6,81 uUI/ml la insulina en el modelo 1 y 2, el HOMA por otra parte aumentó 1,69 mg/dL, mientras que por cada cc que aumenta el perímetro de cintura aumentó 5,70 uUI/ml la insulina y 1,47 mg/dL el HOMA. Las mujeres en cambio por cada kg/m<sup>2</sup> aumentó en 12 mg/dL la glicemia en ambos modelos y por cada cc la glicemia acrecentó alrededor de 9 mg/dL.

En la tabla 10, se presenta la asociación entre las variables independientes y HOMA e insulina a través de regresiones logísticas para el total de la muestra y según sexo. Para HOMA se utilizaron los puntos de corte >2,53 según Acosta et al. y 2,6 según el consenso sobre resistencia a la insulina 2015, mientras que para la insulina se utilizaron los puntos de corte de 15 definido por Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes y 25 según el laboratorio de la Universidad Católica. Se observa que los participantes con obesidad tienen casi 2,6 veces más probabilidad de tener HOMA mayor a 2,6 comparado con los que no tenían obesidad y esta asociación es estadísticamente significativa p valor <0,001, y 5 veces más posibilidades de tener la insulina > 15 (alterada) que los participantes sin obesidad. En el caso de los hombres, los participantes con obesidad tienen casi 5 veces más probabilidad de tener HOMA mayor a 2,6, comparado con los participantes sin obesidad. En el caso de la insulina > 15 uUI/ml los participantes con obesidad medidos por IMC tenían 5 veces más probabilidad de tener insulina mayor a 15, y los participantes con obesidad medidos

por circunferencia de cintura tenían 10 veces más posibilidades de tener la insulina > 15 uUI/ml en comparación a los participantes sin obesidad, esta asociación es estadísticamente significativa.

Por otra parte, las mujeres con obesidad tienen casi 2,3 veces más probabilidades de tener un HOMA >2,6 en comparación con las mujeres sin obesidad, y tienen casi 3,4 veces más probabilidad de tener valores de insulina > 15 uUI/ml en comparación con la población sin obesidad.

Tabla 9 Asociación mediante regresión lineal de las variables de obesidad por IMC, por CC y el sedentarismo y las variables metabólicas estratificadas por sexo.

Variables	Hombres								Mujeres							
	Glicemia		Insulina		HOMA		Proinsulina		Glicemia		Insulina		HOMA		Proinsulina	
	$\beta$ (95%IC)	p	$\beta$ (95%IC)	p	$\beta$ (95%IC)	p	$\beta$ (95%IC)	p	$\beta$ (95%IC)	P	$\beta$ (95%IC)	p	$\beta$ (95%IC)	p	$\beta$ (95%IC)	p
<b>Modelo 1</b> <b>95Obesidad</b> <b>por IMC</b>	4,09 (-3,27 -11,45)	0,28	6,81 (3,94 -9,67)	<0,001	1,69 (0,90 -2,48)	<0,001	0,04 (-2,20 -2,29)	0,97	12,14 (6,62 -17,66)	<0,001	1,84 (0,72 -2,97)	<0,001	0,77 (0,44 -1,09)	<0,001	0,96 (-0,004 -1,93)	0,05
<b>Modelo 1</b> <b>Obesidad por</b> <b>cc</b>	1,55 (-3,54 -6,63)	0,55	5,7 (3,78 -7,64)	<0,001	1,47 (0,94 -2,00)	<0,001	1,39 (-0,11 - 2,90)	0,07	9,63 (5,16 - 14,10)	<0,001	1,58 (0,68 -2,49)	<0,001	0,61 (0,35 -0,87)	<0,001	0,73 (-0,06 -1,50)	0,07
<b>Modelo 1</b> <b>Sedentarismo</b>	-2,92 (-7,42 -1,58)	0,2	-0,99 (-2,83 -0,85)	0,29	-0,37 (-0,87 -0,13)	0,14	0,12 (-1,24 -1,47)	0,87	-0,04 (-7,30 -7,21)	0,99	-0,15 (-1,62 -1,31)	0,84	-0,02 (-0,45 -0,42)	0,94	-0,43 (-1,69 -0,83)	0,5
<b>Modelo 2</b> <b>Obesidad por</b> <b>IMC</b>	3,99 (0,34 -11,46)	0,29	6,88 (3,99 -9,76)	<0,001	1,7 (0,90 -2,49)	<0,001	0,19 (-2,06 -2,44)	0,86	11,41 (5,78 -17,05)	<0,001	1,66 (0,51 -2,81)	0,005	0,7 (0,37 -1,03)	<0,001	0,87 (-0,13 -1,86)	0,08
<b>Modelo 2</b> <b>Obesidad por</b> <b>cc</b>	1,34 (-3,81 -6,49)	0,61	5,72 (3,78 -7,66)	<0,001	1,47 (0,94 -2,00)	<0,001	1,38 (-0,13 -2,91)	0,74	8,84 (4,25 -13,42)	<0,001	1,49 (0,56 -2,42)	0,002	0,57 (0,29 -0,83)	<0,001	0,65 (-0,16 -1,47)	0,12
<b>Modelo 2</b> <b>Sedentarismo</b>	-3,08 (-7,81 -1,64)	0,19	-1,67 (-3,58 -0,24)	0,09	-0,55 (-1,06 -0,02)	0,04	0,12 (-1,54 -1,29)	0,87	0,32 (-7,58 -6,91)	0,92	-0,17 (-1,63 -1,29)	0,82	-0,02 (-0,46 -0,40)	0,89	-0,44 (-1,71 -0,81)	0,49

Sin ajuste en los modelos 1 y con ajustes por las variables de años de escolaridad y edad, modelo 2.

Tabla 10 Regresión logística de la asociación entre obesidad y sedentarismo y HOMA e insulina para el total de la muestra y estratificado según sexo

	Toda la población				Hombres				Mujeres			
	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 1		Modelo 2		Modelo 1		Modelo 2	
	Homa (>2,53)	Homa (>2,6)	Homa (>2,53)	Homa (>2,6)	Homa (>2,53)	Homa (>2,6)	Homa (>2,53)	Homa (>2,6)	Homa (>2,53)	Homa (>2,6)	Homa (>2,53)	Homa (>2,6)
	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor
<b>Obesidad por IMC</b>	2,81		2,56		6,5		4,77		2,34		2,24	
	1,82- 4,33	< 0,001	1,65- 3,97	< 0,001	2,59 – 16,31	< 0,001	1,96 – 11,64	< 0,001	1,39 – 3,92	< 0,001	1,33 – 3,79	0,003
<b>Obesidad por cc</b>	2,81		2,62		5,79		4,94		2,39		2,28	
	1,93 – 4,08	< 0,001	1,79 – 3,83	< 0,001	3,01 – 11,15	< 0,001	2,56 – 9,52	< 0,001	1,48 – 3,88	< 0,001	1,39 – 3,73	< 0,001
	Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2	
	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor
<b>Obesidad por IMC</b>	2,96		2,66		2,96		2,66		2,24		2,14	
	1,88 – 4,64	< 0,001	1,69 – 4,19	< 0,001	1,88 – 4,64	< 0,001	1,69 – 4,19	< 0,001	1,32 – 3,80	0,003	1,25 – 3,67	0,006
<b>Obesidad por cc</b>	3,3		3,01		3,3		3,01		2,31		2,16	
	2,21 – 4,93	< 0,001	2,01 – 4,51	< 0,001	2,21 – 4,93	< 0,001	2,01 – 4,51	< 0,001	1,41 – 3,79	< 0,001	1,31 – 3,58	0,003
	Modelo 1		Modelo 1		Modelo 1		Modelo 1		Modelo 1		Modelo 1	
	Insulina (>15)	Insulina (>25)	Insulina (>15)	Insulina (>25)	Insulina (>15)	Insulina (>25)	Insulina (>15)	Insulina (>25)	Insulina (>15)	Insulina (>25)	Insulina (>15)	Insulina (>25)
	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor
<b>Obesidad por IMC</b>	2,9		1,89		4,8		3,6		2,63		1,48	
	1,67- 5,04	< 0,001	0,72- 4,93	0,2	1,81 – 12,72	0,002	0,88 – 14,67	0,07	1,32 – 5,23	0,006	0,38 – 5,71	0,56
<b>Obesidad por cc</b>	4,5		2,86		10		5,39		3,44		2,45	
	2,53 – 7,98	< 0,001	1,15 – 7,12	0,02	4,10 – 24,40	< 0,001	1,52 – 19,13	0,009	1,59 – 7,43	0,002	0,64 – 9,39	0,18
	Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2	
	Insulina (>15)	Insulina (>25)	Insulina (>15)	Insulina (>25)	Insulina (>15)	Insulina (>25)	Insulina (>15)	Insulina (>25)	Insulina (>15)	Insulina (>25)	Insulina (>15)	Insulina (>25)
	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor
<b>Obesidad por IMC</b>	2,92		2,18		5,49		6,81		2,2		1,44	
	1,63 – 5,21	< 0,001	0,80 – 5,97	0,12	1,94 – 15,57	< 0,001	1,41 – 32,97	0,017	1,07 – 4,49	0,03	0,36 – 5,74	0,61
<b>Obesidad por cc</b>	5,67		4,04		12,26		8,68		3,18		2,67	
	3,06 – 10,49	< 0,001	1,53 – 10,63	0,005	4,69 – 32,07	< 0,001	2,18 – 34,50	0,002	1,45 – 7,01	0,004	0,67 – 10,62	0,16

\*cada modelo está ordenado por las variables de exposición estudiadas, primero obesidad medida por IMC, luego obesidad medida por

CC . OR= Odds ratio; 95% IC= Intervalo de confianza al 95%.

## Discusión

El presente estudio realizado en participantes residentes de las comunas de Limache y Olmué de la región de Valparaíso describió los valores de glicemia, insulina, proinsulina y HOMA medidos en una muestra de adultos cuando tenían entre 22-28 años y a los 10 años después. Se observó que en la línea de base los valores de las variables metabólicas en un alto porcentaje estaban dentro de los rangos de normalidad estipulados. En la segunda evaluación, donde se esperaba un aumento de los niveles basales medidos anteriormente, se vio que el porcentaje de valores alterados disminuyó tanto en insulina, HOMA y proinsulina, siendo la glicemia la única variable que presentó un aumento en el porcentaje de valores alterados.

Al estimar las diferencias de las medianas de las variables estudiadas, separando los participantes entre el grupo de participantes clasificados con obesidad con los no clasificados con obesidad medidos por IMC y por perímetro abdominal en ambas mediciones, las medianas tanto de la insulina, HOMA y proinsulina presentaron una disminución en la segunda medición. En cambio, la glicemia presentó un aumento de sus medianas entre 8 a 10 mg/dL, este resultado se podría explicar planteando la hipótesis de que los participantes con obesidad se encontraban en la etapa 2 de adaptación estable de la disfunción de la célula beta [42]; en esta etapa de la célula beta, el rango de glicemia aumenta entre 89 – 130 mg/dL, pero usualmente el progreso a diabetes se retrasa es por varios años. El proceso mejor estudiado que ocurre durante esta etapa es la pérdida aguda de la sensibilidad de la glucosa para la estimulación de la insulina (GSIS sigla en inglés para glucosa-stimulated Insulin secretion), la especialización única de la célula beta es presumiblemente necesaria para el funcionamiento correcto de la sensibilidad de la glucosa para la estimulación de la insulina (GSIS) se ha descrito que niveles elevados de glicemia, provocan cambios fenotípicos en la célula beta que llevan a la disminución de GSIS, este fenómeno podría explicar porque en nuestra población solo la glicemia se elevó en la segunda medición y el resto de las variables disminuyeron, en especial la insulina.

Así mismo, encontramos una asociación positiva y estadísticamente significativa entre la obesidad, tanto por circunferencia de cintura como por IMC y los niveles de glicemia,

insulina y HOMA. Sin embargo, esto no se observó entre sedentarismo y alguna de las variables metabólicas estudiadas. Al estratificar por sexo, se obtuvo que en los hombres no existía una asociación entre glicemia y obesidad, pero si con insulina y HOMA en cambio las mujeres si presentaban una fuerte asociación entre glicemia y obesidad, también con insulina y HOMA, pero en menor medida que los hombres. La diferencia encontrada según la estratificación por sexos con relación a la población general se debe a la pérdida de participantes masculinos en la segunda medición. Según Lazcano [74] las pérdidas en el seguimiento no invalidan per se el estudio, pero se deben utilizar procedimientos para minimizar su ocurrencia y, en caso de que se presenten, considerar si afectan o no los resultados observados en el estudio. En nuestro caso la pérdida de participantes no afectó el resultado final del estudio porque la población masculina que no respondió en la segunda medición no representaba una diferencia en las medianas de obesidad y sedentarismo en comparación con la población que, si respondió, pero si afecto en la representatividad de la población general la cual muestra resultados muy similares a lo de la población femenina.

La hipótesis que los adultos con obesidad y sedentarios presentarían una elevación de los niveles de las variables metabólicas estudiadas en la evaluación a los 10 años, no se comprobó completamente debido a que solo se encontró una asociación con la obesidad, pero no con el sedentarismo. Se encontró que existe una asociación entre la obesidad (ambos modelos) y aumento en los niveles de glicemia, insulina y HOMA, por lo que si provoca cambios en los valores estudiados.

Uno de los resultados principales de este estudio es que existe una asociación positiva entre obesidad y el aumento de los valores de las variables glicemia, insulina y HOMA. Esta asociación parece ser más fuerte entre obesidad según IMC que obesidad según circunferencia de cintura, donde por cada unidad de  $\text{kg}/\text{m}^2$  de aumento, la glicemia se incrementó casi 10 mg/dL, en cambio por cada cm que aumenta el perímetro de cintura, aumentó en casi 7 mg/dL la glicemia.

Resultados similares se encontraron en un estudio transversal realizado en una población de adultos españoles trabajadores, entre 32 y 52 años, que analizó la asociación entre la obesidad y el síndrome metabólico y diabetes, encontrando una

asociación positiva entre obesidad medida por IMC y el síndrome metabólico y diabetes [43]. Por otra parte, en un estudio con participantes con diagnóstico de prediabetes y sin alteraciones metabólicas con rango de edad entre 25 y 70 años, sus resultados describen la existencia de una asociación más fuerte entre la obesidad abdominal, descrita con los puntos de corte hombres  $\geq 102$  cm y mujeres  $\geq 88$  cm, y la prediabetes, que la obesidad medida por IMC con la prediabetes [41].

La relación entre la obesidad y los estados prediabéticos o la diabetes como tal, no solo se han descrito con la obesidad franca, hay estudios que describen que, hasta un aumento del peso, aún dentro de los rangos normales conduce a una elevación significativa de la insulina y glucosa basal plasmática [44]. Esta asociación se ha explicado desde la década de los 80, donde se describía como la obesidad era un factor de riesgo para la diabetes mediante el agotamiento parcial de la producción de la célula  $\beta$ , con la insulinopenia resultante por la oxidación de glucosa disminuida y la tolerancia de glucosa alterada [45]. Nuevos hallazgos han permitido explicar esta teoría, un estudio demostró que los participantes con obesidad sin importar el nivel de tolerancia a la glucosa que presentarán (anormal, normal o francamente alterada) presentaban una disminución de la oxidación de glucosa estimulada por la insulina cuando había un aumento en las tasas de oxidación de lípidos [46] esto se explica de acuerdo a lo estipulado en el ciclo de la glucosa- ácido graso de Randle [47], el cual indica que el aumento en la oxidación de los ácidos grasos frena la oxidación de la glucosa en el músculo por la inhibición de varias enzimas claves en la cascada glicolítica. Bajo esta premisa nuevos estudios han explicado como la obesidad en edades tempranas tiene más predisposición genética a trastornos metabólicos, ya que da lugar a un aumento crónico en los niveles de ácidos grasos libres circulantes y adipocinas, que reducen la sensibilidad a la insulina y contribuye al aumento de las especies reactivas de oxígeno e insuficiencia de la secreción de insulina [48] [49]. Lo que está confirmado es que la disminución del perímetro de cintura tiene un efecto directo en la reducción de los valores alterados en el síndrome metabólico, incluyendo niveles de glicemia y HOMA, a causa de la disminución de la grasa abdominal que disminuye el efecto lipotóxico de ésta [50].

Debido a la importancia que toma la grasa visceral es importante conocer la relación entre cm del perímetro de cintura y kilogramos de peso, un estudio realizado en un grupo de adultos japoneses que evaluó la relación entre la pérdida de peso y la reducción del perímetro de cintura encontró en el grupo de hombres que en 1 año de pérdida de peso de 3 kg perdidos se reduce 3 cm el perímetro de cintura en promedio, concluyendo que es una relación 1:1 en hombres [51].

La insulina fue procesada en el laboratorio clínico de la Universidad Católica mediante el método de inmunoensayo electroquimioluminiscente Cobas (actualmente cobas 6000) hace 20 años cobas e4100. Según el V congreso nacional del Laboratorio Clínico en España, donde se realizó la evaluación de instrumentos y métodos, se estudió la correlación de resultados de insulina según dos métodos de evaluación: CMIA (Inmunoensayo quimioluminiscente por micropartículas) en Architect® i2000 de Abbott, y ECLIA (inmunoensayo electroquimioluminiscente) en Cobas® 6000 de Roche, donde se concluyó que ambos métodos no presentan diferencias proporcionales ni constantes significativas y se pueden considerar intercambiables, por lo que no es necesario elaborar nuevos valores de referencia [52]. Sin embargo, en esta tesis quisimos constatar si al evaluar la insulina con los puntos dados por la SCHED variaba la asociación estudiada. Lo que se observa es que cuando se utiliza el punto de corte de la SCHED encontramos que los participantes con obesidad tienen mayor probabilidad de tener valores de insulina alterada, mientras que al utilizar el punto de corte del laboratorio clínico de la Universidad católica (donde fue procesada la muestra se encuentra una menor probabilidad de detectar insulina alterada en pacientes con obesidad.

El punto de corte asignado por la SCHED fue estipulado luego de analizar los estudios iniciales sobre el índice HOMA por Matthews et al [53] y luego la revisión del uso que se da al HOMA por Wallace et al [54] en el estudio original de Matthews se describe como el ciclo de retroalimentación entre el hígado y la célula beta es central para el modelo. La concentración de glucosa en el plasma en estado basal está regulada por la producción de glucosa hepática, que depende de la secreción de insulina. La concentración de insulina depende de la respuesta de la célula beta ante la glucosa.

La insulina señala la absorción de glucosa en la grasa y músculo. La eliminación de glucosa se modela en el cerebro y el riñón como dependiente solo de glucosa, y en grasa y músculo como dependiente de las concentraciones de glucosa e insulina. En este ciclo se vio que la curva de la insulina sobre los 15  $\mu\text{UI}/\text{mL}$  aumenta la resistencia a la insulina, motivo por el cual se utilizó como punto de corte, pero en el consenso de resistencia de la insulina de la SCHED [9], se resalta la importancia de considerar el punto de corte del laboratorio donde se analiza la muestra al realizar seguimientos de personas y poblaciones, debido a que cada laboratorio tiene sus propios puntos de corte según su método de evaluación y que aún no se ha logrado un consenso mundial, lo que validaría la medición realizada en nuestra población.

La insulina en ambas mediciones presenta valores normales, pero cuando se analizó la asociación con la obesidad mediante los modelos ajustados y no ajustados, aumentaba en más de 2  $\text{uUI}/\text{ml}$  por cada  $\text{kg}/\text{m}^2$  en el modelo por IMC, como por  $\text{cm}$  en el de perímetro de cintura, esto se podría explicar mediante la nueva definición de Stumvoll et al [55] como el "concepto de alostasis de glucosa", que implica que la glicemia debe aumentar ante la resistencia a la insulina provocada por la obesidad, aumentando por consiguiente el nivel de insulina, pero a la medición habrá un valor normal de la secreción de insulina [56].

La asociación descrita entre la insulina y obesidad varió según sexos, en los hombres la insulina aumentaba en alrededor de 6  $\text{uUI}/\text{ml}$  por cada  $\text{kg}/\text{m}^2$  y  $\text{cm}$  del perímetro de cintura, en cambio en las mujeres la asociación con la insulina presentó valores más bajos al de la población general, en un estudio con datos de la US National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2014 (NHANES), se encontró una asociación positiva entre el aumento de la insulina y el aumento de peso, los individuos con niveles más elevados de insulina presentaron ganancias de peso mayores a los con valores de insulina normales [57], esto también se encontró en un grupo de adultos donde se les realizó un seguimiento por 7 años, se separaron en 3 grupos según la trayectoria de su IMC, el grupo con sobrepeso progresivo experimentó un aumento en los niveles de insulina durante el seguimiento, el grupo con IMC alto persistente exhibió altos

niveles de insulina durante todo el periodo y el grupo que fue bajando de peso, también tuvo una disminución moderada de los niveles de insulina [58].

Se conoce que la insulina tiene tanto efectos anabólicos periféricos como catabólicos centrales, proporcionando así un equilibrio homeostático y efectos potencialmente neutros en el peso [59] [60]. Es predecible que el impacto anabólico periférico de la insulina disminuya a medida que se desarrolla resistencia a la insulina. Producto de la presencia de citoquinas proinflamatorias que interfieren entre otros mecanismos con la ruta de señalización de la insulina, aumentando la resistencia a la insulina del tejido adiposo. Por consiguiente, el aumento del exceso de adiposidad, especialmente la adiposidad visceral, se asocia con resistencia a la insulina, debido al incremento en la acumulación de lípidos se genera un aumento del flujo de ácidos grasos al hígado procedente de la grasa visceral. Además, el tejido adiposo visceral es menos sensible a la supresión de la lipólisis inducida por insulina [60] [61].

En síntesis, el aumento del tejido adiposo lleva a una mayor liberación de ácidos grasos libres y un almacenamiento de lípidos reducido que eventualmente tendría un efecto autolimitante sobre la acumulación de exceso de tejido adiposo. En esta tesis los resultados muestran que los hombres tienen mayor perímetro de cintura que las mujeres, lo que podría dar la explicación a la asociación encontrada entre el sexo masculino y mayor resistencia a la insulina, debido a la mayor prevalencia de tejido adiposo visceral en hombres [62]. El estrógeno ha sido estudiado como modulador de la sensibilidad a la insulina mediante varios mecanismos uno de ellos es que aumenta los receptores alfa adrenérgicos en el tejido adiposo subcutáneo, no así en el tejido adiposo visceral. La mayor distribución de tejido subcutáneo en las mujeres actuaría como efecto protector a la resistencia a la insulina al aumentar los depósitos de triglicéridos en el tejido subcutáneo y por lo tanto disminuyendo el flujo de ácidos grasos libres a nivel hepático [63].

El HOMA en más de la mitad de la población con obesidad por IMC llegaba a 3,2 mg/dL en la primera evaluación, situación que también se presentó en la población con obesidad abdominal, donde en la primera medición más de la mitad tenía 2,6 mg/dL. Al evaluar la asociación con la obesidad mediante los modelos con ajuste (donde

incluye la edad) y sin ajuste, se aprecia que por cada  $\text{kg}/\text{m}^2$  en el modelo por IMC, aumenta en casi un punto el HOMA. Resultados similares presentaron Chen y colaboradores [64] donde el aumento del IMC incrementa el riesgo de presentar diabetes en población joven entre 20 y 30 años, donde se realizaron modelos ajustados similares a nuestros análisis. En un estudio realizado en Lima con participantes con IMC menor a  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ , se evaluó la relación entre el porcentaje de grasa corporal y niveles elevados de HOMA en donde se determinó que los participantes a pesar de que estaban clasificados como normopesos por IMC algunos tenían el porcentaje de grasa corporal en rango de obesidad, éstos participantes presentaban mayor incidencia de HOMA alterado, por consiguiente mayor incidencia de resistencia a la insulina, lo que coincide con lo expuesto en nuestro estudio sobre la relación entre la obesidad y el HOMA alterado [65].

El sedentarismo por otra parte, en la primera evaluación llegaba a 76% de la población, estas cifras son un tanto menor a lo expuesto en la ENS del 2017 [3], esto se puede relacionar a la edad de la población estudiada, ya que se encontró un valor similar en una población de estudiantes universitarios chilenos, donde el sedentarismo era de un 65% [66]. Los resultados de nuestro estudio muestran que el sedentarismo no tiene un impacto significativo en los cambios de las variables metabólicas estudiadas. Sin embargo, en el mismo estudio mencionado anteriormente, si se encontró una asociación entre sedentarismo y aumento de obesidad abdominal [67]. Un estudio similar de estudiantes universitarios colombianos, de corte transversal demostró que el sedentarismo tiene una asociación directa con la obesidad medida por porcentaje de grasa total, pero no encontró una diferencia significativa con el IMC [68]. En una población de adultos españoles con una mediana de edad de 40 años se utilizó la encuesta IPAQ versión corta, sus resultados muestran una moderada correlación para la actividad física total, el tiempo dedicado a actividad física vigorosa y la suma del tiempo dedicado a actividad física vigorosa, moderada y a caminar del cuestionario. Se clasificó correctamente a un 75% de los participantes, pero no describe la relación con el tiempo de sedentarismo [69]. Al analizar estas diferencias en los estudios presentados se analizó una revisión sistemática sobre la validación del uso de la encuesta IPAQ versión corta concluye, que la correlación entre el IPAQ-VC

y las medidas objetivas de actividad o el estado físico en la gran mayoría de los estudios fue inferior al estándar aceptable. Además, el IPAQ-VC típicamente sobreestimó la actividad física medida por un criterio objetivo en un promedio de 84 %. Por lo tanto, la evidencia para apoyar el uso del IPAQ-VC como un indicador de actividad física relativa o absoluta es débil [70].

El antecedente familiar de DM2 en nuestra población no generó un impacto en las variables estudiadas, pero puede deberse al bajo porcentaje de participantes que indicó que si presentaba antecedente familiar de DM2 de primer grado, debido a que en varios artículos se describe el impacto que tiene este factor genético, como un estudio realizado en Italia que describe una fuerte correlación entre el antecedente familiar de DM2 en primer grado y el aumento del peso corporal, especialmente dado por la grasa corporal [71]. Otro estudio que analizó una gran población de trabajadores japoneses mostró que los participantes con antecedente familiar de DM2 tuvieron un 80% más riesgo de incidencia de diabetes en comparación con aquellos sin antecedente familiar de DM2. Esta asociación era independiente de otros factores de riesgo, como la obesidad, la resistencia a la insulina, la dieta y factores de estilo de vida, y la presencia de otras enfermedades crónicas [72]. Por lo que, la evidencia sustenta la relación entre el antecedente familiar de DM2 y la incidencia de obesidad y de DM2 en el largo plazo, lo que plantea continuar evaluando nuestra población en el tiempo para valorar dichas asociaciones.

### **Fortalezas y Limitaciones**

Una de las fortalezas de este estudio es la población estudiada, la cantidad de participantes incluidos en ambas mediciones y que se trate de un estudio de cohorte, debido a que actualmente no existen tantos estudios de cohorte de poblaciones jóvenes con datos nacionales.

Las mediciones antropométricas, bioquímicas y encuestas realizadas a las personas fueron ejecutadas por personal de salud entrenado.

La evaluación de ambos puntos de corte para la insulina y HOMA nos entrega más información sobre la realidad de la población, debido a que según un punto de corte

un segmento de los participantes tendría mas probabilidad de tener valores alterados de la insulina en comparación con el otro punto de corte.

Como limitaciones esta la presencia del sesgo de selección, en la segunda evaluación se perdieron varios participantes la mayoría hombres, esta limitación se intentó controlar al estratificar por sexo.

Otra limitación que podría tener este estudio es la presencia de sesgo de información que se obtiene en las encuestas, debido a que es una evaluación subjetiva y los participantes pueden sobreestimar o subestimar sus respuestas. Por ejemplo, las mujeres subestiman su nivel de actividad física porque no se preguntan las labores del hogar.

El uso de la encuesta IPAQ versión corta demostró ser una limitación debido a que tiene un criterio débil para evaluar el nivel de actividad física y sedentarismo de los participantes jóvenes.

## **Conclusiones**

Se evidenció que existe una asociación entre la obesidad y un aumento en los valores de las variables glicemia, insulina y HOMA; no obstante, el sedentarismo no presentó ninguna asociación estadísticamente significativa con las variables. Los valores de las variables aumentaron, siendo la glicemia la que mayor alza presentó, aún así todas dentro de rango de normalidad, lo que implica que su cambio es paulatino en el tiempo, concepto que se condice con la hipótesis planteada que nuestra población estaría en la etapa 2 de la disfunción de la célula beta, la cual una de las que se mantiene por periodos largos de tiempo, lo que podría deducir que en una siguiente medición estos valores podrían estar en rango “alterado”.

Otro punto importante es que la probabilidad de tener una variable alterada era diferente según sexo, las mujeres con obesidad tuvieron una mayor probabilidad de tener valores alterados de glicemia y los hombres con obesidad mayor probabilidad de tener valores alterados de insulina y HOMA.

## **Recomendaciones**

Para estudios futuros que utilicen esta base de datos, idealmente controlar a la misma cohorte estudiada ahora que cumplirían 20 años de seguimiento desde la primera medición, enfocando su interés en la incidencia de DM2.

Además, se sugiere evaluar otra forma de medición de la actividad física como la versión IPAQ larga o un acelerómetro.

Actualmente en nuestro país se realiza como método de screening para evaluar patologías en los adultos, el Examen de Medicina Preventivo del Adulto (EMPA), en el cual a los pacientes con obesidad se le realiza consejería nutricional y sobre actividad física y para la pesquisa de DM2 recomienda toma de glicemia de ayuno a todos los adultos con IMC > a 25 kg/m<sup>2</sup> y los adultos inferiores a esa edad con antecedentes y factores de riesgo. Se podría recomendar que asociado a la toma de glicemia también se mida insulina en ayuno para poder estimar el índice HOMA y la relación de insulina-glucosa, para evaluar resistencia a la insulina.

## **Resúmenes de Congresos y Publicaciones generadas por la tesis**

Se envió un resumen para participar en las XXXIV Jornadas Chilenas de Salud Pública, se avanzó en el primer llamado, pero no logró calificar para la presentación.

Se presentará para las próximas jornadas de nutrición de la sociedad chilena de nutrición.

## **Bibliografía**

1. Mori E. (2016) Riesgo y Prevención Cardiovascular Mori E. ed. 2016, Vol. 16. Disponible en: [www.sscardio.org](http://www.sscardio.org). [consultado 17 de marzo 2019 ].
2. Organización Mundial de Salud. Enfermedades cardiovasculares 2017 .Disponible en: [www.oms.int/es](http://www.oms.int/es). [consultado 17 de marzo 2019]

3. Ministerio de Salud de Chile, Departamento de Epidemiología. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 Primeros resultados. Santiago, noviembre 2017. Disponible en: [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl). [consultado 25 de marzo 2019]
4. Ministerio de Salud de Chile, Departamento de Epidemiología. Encuesta Nacional de Salud. CHILE 2009-2010. Disponible en: [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl). [consultado 25 de marzo 2017]
5. Organización Mundial de Salud. Datos y cifras sobre la diabetes: infografías. 2016. Disponible en: [www.oms.int/es](http://www.oms.int/es). [Consultado 02 de abril 2019].
6. Landeros, E. (2000) El panorama epidemiológico de la diabetes mellitus. *Revista Mexicana de Enfermería*. 8 : 56-60.
7. Menke A, Casagrande S, Geiss L. et al. (2015) Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*. 314:1021–1029. doi:10.1001/jama.2015.10029
8. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z. et al. (2004) Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: The International Diabetes Federation Consensus Workshop. *Diabetes Care*. 27:1798-1811. doi. org/10.2337/diacare.27.7.1798
9. Pollak F, Lanas A, Sapunar J. et al. (2015) II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. *Revista Medica de Chile*. 143:637-50.
10. Huang W, Xu W, Zhu P, Yang H. et al. (2017) Analysis of blood glucose distribution characteristics in a health examination population in Chengdu (2007-2015). *Medicine*. 96. doi: 10.1097/MD.0000000000008775.
11. Hulman A, Simmons RK, Brunner EJ, Witte DR. et al. (2017) Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity and insulin secretion in South Asian and white individuals before diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal analysis from the Whitehall II cohort study. *Diabetologia*. 60:1252-1260.
12. Pan J, Jia W. (2018) Early-onset diabetes: an epidemic in China. *Frontiers of Medicine*. 12:624-633. doi: 10.1007/s11684-018-0669-1.

13. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2003. 27: 5-10.
14. National Institute for health and Care Excellence (NICE). Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph38>. 2012. [consultado 07 abril 2019].
15. Chen G, Shi L, Cai L, Lin W. et al. (2017) Comparison of Insulin Resistance and  $\beta$ -Cell Dysfunction Between the Young and the Elderly in Normal Glucose Tolerance and Prediabetes Population: A Prospective Study. *Hormone and Metabolic Research*. 49:135-141. doi: 10.1055/s-0042-111325.
16. Halban P, Polonsky K, Bowden D, Hawkins M. et al. (2014)  $\beta$ -Cell Failure in Type 2 Diabetes: Postulated Mechanisms and Prospects for Prevention and Treatment. *Diabetes Care*. 37:1751–1758 doi: 10.2337/dc14-0396
17. Alarcón C, Boland BB, Uchizono Y. et al. (2016) Pancreatic  $\beta$ -cell adaptive plasticity in obesity increases insulin production but adversely affects secretory function. *Diabetes*. 65:438–450
18. Faerch K, Vaag A, Holst J, Hansen T. et al. (2009) Natural History of Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in the Progression from Normal Glucose Tolerance to Impaired Fasting Glycemia and Impaired Glucose Tolerance: The Inter99 Study. *Diabetes Care*. 32:439-43
19. Hupfeld C, Olefsky JM. (2016) Type 2 Diabetes Mellitus: Etiology, Pathogenesis, and Natural History. In *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 6:691-714.
20. Hall J, Guyton A, Guyton & Hall. (2012) *Compendio de fisiología médica*. 12ª Ed. Cap 78. Insulina, glucagón y diabetes mellitus. Elsevier España, S.L.U. 591-599.
21. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes J. (2017) Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gaceta Médica de México*. 153: 214-29.

22. Melmed S, Polonsky K, Larsen PR, Kronenberg H, et al. (2017) Tratado de Endocrinología. 13°. Cap. Diabetes mellitus de tipo 2. Elsevier España, S.L.U 2017. 1386-1450.
23. Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W. et al (2010) Utility of childhood glucose homeostasis variables in predicting adult diabetes and related cardiometabolic risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care*. 33: 670-5.
24. Rifai, N, Gay-Lussac L, Sacks D, Tietz. (2012) Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 10° Ed. Cap 57. Diabetes Mellitus. 1160-1200.
25. Pfützner A, Kunt T, Pahler S. et al. (2004) Fasting Intact Proinsulin Is a Highly Specific Predictor of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 27:682-7. doi: 10.2337/diacare.27.3.682.
26. Ascaso J, Romero P, Realá J, Priego A. et al. (2001) Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population. *Medicina Clinica (Barcelona)*.117:530-3.
27. Pfützner A, Hermanns I, Ramljak S, Demircik, F et al. (2015) Elevated Intact Proinsulin Levels During an Oral Glucose Challenge Indicate Progressive  $\beta$ -Cell Dysfunction and May Be Predictive for Development of Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 9: 1307-13.
28. Araya V, Espinoza J, Romero C. (2009) Métodos de medición de la sensibilidad a la insulina y otros parámetros relacionados. Correlación con la clínica\*. *Revista chilena de endocrinología y diabetes*. 2 : 223-227
29. Yoshino H, Kawakami K, Yoshino G, Hirose T. (2018) Age-related changes of proinsulin processing in diabetic and non-diabetic Japanese individuals. *Geriatrics and Gerontology International*. 18:1046-1050.; doi: 10.1111/ggi.13303
30. Koyama Y, Hisano Y, Horie H. et al. (2006) A basic study of the intact proinsulin assay reagent. *JJCLA*. 31: 305–311
31. Amigo H, Bustos P, Zumelzu E, Rona RJ. et al. (2014) Cohort profile: The Limache, Chile, birth cohort study. *International Journal of Epidemiology*. 43: 1031-9.

32. Bustos P, Amigo H, Arteaga LA, Acosta A. et al. (2003) Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos jóvenes. *Revista Médica de Chile*. 131: 973-80.
33. INE, Instituto nacional de estadística, Resultados censo 2017, comuna Limache. Disponible en: <http://www.censo2017.cl/> [consultado 22 de abril 2019]
34. Ferrannini E, Nannipieri M, Williams K, Gonzales C. et al. (2004) Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 53: 160-5.
35. Adimark, El Nivel Socio Económico Esomar Manual de Aplicación. 2000, Adimark. Disponible en: <https://www.microweb.cl/idm/documentos/ESOMAR.pdf> [consultado 22 de abril 2019]
36. Serón P, Muñoz S, Lanús F. (2010) Nivel de actividad física medida a través del cuestionario internacional de actividad física en población chilena. *Revista Médica de Chile*. 138: 1232-39.
37. Bray A. (1978) Definitions, measurement and classifications of syndromes of obesity. *International Journal of Obesity*. 2: 99-104.
38. Moreno M. (2010) Circunferencia de cintura: una medición importante y útil del riesgo cardiometabólico. *Revista Chilena Cardiología*. 29: 85-87.
39. Consenso 2014 “Enfoque de riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares” MINSAL Disponible en: <http://www.enfermeriaaps.com/portal/consenso-minsal-chile-2014-enfoque-de-riesgo-para-la-prevencion-de-enfermedades-cardiovasculares> [Consultado 22 de abril 2019]
40. Acosta A, Escalona M, Maíz A, Pollak F. (2002) et al. Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de la Región Metropolitana de Chile. *Revista Médica de Chile*. 130: 1227-31.
41. Sangrós J, Torrecilla J, Giráldez-García C, Carrillo L. et al. (2018) Asociación de obesidad general y abdominal con hipertensión, dislipemia y presencia de prediabetes en el estudio PREDAPS. *Revista Española Cardiología*. 71:170-177.

42. Weir G, Bonner-Weir S. (2004) Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 53:16-21. doi: 10.2337/diabetes.53.suppl\_3.s16. PMID: 15561905.
43. Arbués E, Martínez-Abadía B, Gracia-Tabuenca T, Yuste-Gran C. et al. (2019) Prevalencia de sobrepeso/obesidad y su asociación con diabetes, hipertensión, dislipemia y síndrome metabólico: estudio transversal de una muestra de trabajadores en Aragón, España. *Nutrición Hospitalaria*. 36:51-59. doi.org/10.20960/nh.1980
44. Erdmann J, Kallabis B, Oppel U, Sypchenko O. et al. (2008) Development of hyperinsulinemia and insulin resistance during the early stage of weight gain. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294: E568–E575.
45. Felber J, Golay A, Juier E. et al. (1988) The metabolic consequences of long-term human obesity. *Int Journal Obesity*. 12:377-389.
46. Felber J, Ferrannini E, Golay A, Meyer H. et al. (1987) Role of lipid oxidation in pathogenesis of insulin resistance of obesity and type II diabetes. *Diabetes*. 36:1341-50. doi: 10.2337/diab.36.11.1341. PMID: 3311856.
47. Randle P, Garland P, Hales C, Newsholme E. (1963) The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 13:785-9. doi: 10.1016/s0140-6736(63)91500-9. PMID: 13990765.
48. Lumeng C, Saltiel A. (2011) Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *Journal Clinical Investigation*. 121: 111–7. doi: 10.1172/JCI57132.
49. Reinehr T, Karges B, Meissner T. et al. (2016) Inflammatory Markers in obese adolescents with type 2 diabetes and their relationship to hepatokines and adipokines. *Journal Pediatric*. 173:131–5.
50. Rothberg A, McEwen L, Kraftson A. et al. (2017) Impact of weight loss on waist circumference and the components of the metabolic syndrome. *BMJ Open Diabetes Research and Care*.5. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000341

51. Miyatake N, Matsumoto S, Miyachi M. et al. (2007) Relationship between Changes in Body Weight and Waist Circumference in Japanese. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 12:220–223.
52. Rubio-Arias S, Cañada-Higueras E, García.-Gutierrez P. et al. (2011) Estudio de intercambiabilidad de dos métodos para la determinación de insulina y péptido C.V Congreso de Laboratorio Clínico.4 :247-344
53. Matthews D, Hosker J, Rudenski A. et al. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 28: 412-9. doi: 10.1007/BF0028088
54. Wallace T, Levy J, Matthews D. (2004) Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 27:1487-95. doi:org/10.2337/diacare.27.6.1487
55. Stumvoll M, Tataranni PA, Bogardus C. (2005) The hyperbolic law - a 25-year perspective. *Diabetologia*.48: 207–209.
56. Golay A, Ybarra J. (2005) Link between obesity and type 2 diabetes. (2005). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 19: 649–663. doi:10.1016/j.beem.
57. Pennings N, Jaber J, Ahiawodzi P. (2018) Ten- year weight gain is associated with elevated fasting insulin levels and precedes glucose elevation. *Diabetes Metabolic Research Reviews*. 34. doi: 10.1002/dmrr.2986. Epub 2018 Mar 15.
58. Nano J, Dhana K, Asllanaj E. et al. (2020) Trajectories of BMI Before Diagnosis of Type 2 Diabetes: The Rotterdam Study. *Epidemiology/genetics*. 28; doi: 10.1002/oby.22802
59. Niswender KD, Baskin DG, Schwartz MW. (2004) Insulin and its evolving partnership with leptin in the hypothalamic control of energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*.15 :362–9.
60. Brüning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, et al. (2000) Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*. 289 :2122–5.

61. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes J. (2017) Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gaceta Medica México*. 153:214-28
62. Acosta García E. (2012) Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 46: 183-194.
63. Palmer B, Clegg D. (2015) The sexual dimorphism of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology* ;402:113-119. DOI: 10.1016/j.mce.2014.11.029.
64. Chen Y, Zhang XP, Yuan J. et al. (2018) Association of body mass index and age with incident diabetes in Chinese adults: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 28; 8 doi: 10.1136/bmjopen-2018-021768.
65. Zegarra-Lizana P, Ramos-Orosco E, Guarnizo-Poma, M. et al. (2019) Relationship between body fat percentage and insulin resistance in adults with Bmi values below 25 Kg/M2 in a private clinic. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 13; 2855-2859 doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.038.
66. Morales G, Balboa-Castillo T, Muñoz S, Belmar C. et al. (2017) Asociación entre factores de riesgo cardiometabólicos, actividad física y sedentarismo en universitarios chilenos. *Nutrición Hospitalaria*. 34; 1345-1352. doi.org/10.20960/nh.1060
67. Rangel L, Rojas L, Gamboa E. (2015) Sobrepeso y obesidad en estudiantes universitarios colombianos y su asociación con la actividad física. *Nutrición Hospitalaria*. 31:629-636. Doi: 10.3305/nh.2015.31.2.7757
68. Arango-Vélez E, Echavarría-Rodríguez A, Aguilar-González F, Patiño-Villada F. (2020) Validación de dos cuestionarios para evaluar el nivel de actividad física y el tiempo sedentario en una comunidad universitaria de Colombia. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*. 38: 2256-3334. doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v38n1e334156.
69. Román B, Ribas L, Ngoa J, Serra L. (2013) Validación en población catalana del cuestionario internacional de actividad física. *Gaceta Sanitaria*. 27: 254-257. doi: 10.1016/j.gaceta.2012.05.013

70. Lee P, Macfarlane D, Lam T. et al. (2011) Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): A systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 8:115. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-8-115>
71. Bianco A, Pomara F, Thomas E. et al. (2013) Type 2 diabetes family histories, body composition and fasting glucose levels: a cross-section analysis in healthy sedentary male and female. *Iranian journal of public health*. 42: 681–690.
72. Sakurai M, Nakamura K, Miura K. et al. (2013) Family history of diabetes, lifestyle factors, and the 7-year incident risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men and women. *Journal of diabetes investigation*. 4:261–268. <https://doi.org/10.1111/jdi.12033>
73. Cid P, Merino J, Stiepovich J. (2006) Factores biológicos y psicosociales predictores del estilo de vida promotor de salud. *Revista médica de Chile*.134: 1491-1499. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006001200001>
74. 43. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. (2000) Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Revista de Salud pública de México*. 42: 3

## **Anexos**

### **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](mailto: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.

## CONSENTIMIENTO

### FACTORES PREDISPONETES DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

Quisiéramos pedirle por favor que complete esta hoja marcando con una "x"

el cuadrito que elija respuesta. Gracias

- | <input type="checkbox"/> | SI | NO  |
|--------------------------|----|---|
| <input type="checkbox"/> |    | ¿Ha leído la información que se le ha proporcionado en la hoja previa?  |
| <input type="checkbox"/> |    | ¿Ha tenido la oportunidad de consultar lo que no entiende y/o aclarar los procedimientos que se van a utilizar en este estudio? |
| <input type="checkbox"/> |    | ¿Ha recibido las respuestas que esperaba para aclarar las dudas en relación con este estudio?                                   |
| <input type="checkbox"/> |    | Ud. ¿acepta participar en este estudio?   |

Nombre.....

..... Fecha .....

Firma.....

ANEXO DE Tabla 10 Regresión logística de la asociación entre SEDENTARISMO y HOMA e insulina para el total de la muestra y estratificado según sexo

	Toda la población				Hombres				Mujeres			
	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 1		Modelo 2		Modelo 1		Modelo 2	
	Homa (>2,53)	Homa (>2,6)	Homa (>2,53)	Homa (>2,6)								
	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor								
<b>Sedentarismo</b>	0,77 (0,50 – 1,17)	0,23	0,84 (0,54 – 1,29)	0,44	0,78 (0,43 – 1,41)	0,4	0,79 (0,43 – 1,44)	0,43	0,94 (0,46 – 1,93)	0,87	1,16 (0,54 – 2,50)	0,7
	Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2	
<b>Sedentarismo</b>	0,81 (0,51 – 1,29)	0,37	0,89 (0,55 – 1,43)	0,64	0,81 (0,51 – 1,29)	0,37	0,89 (0,55 – 1,43)	0,64	0,92 (0,45 – 1,91)	0,831	1,15 (0,53 – 2,51)	0,707
	Modelo 1		Modelo 1		Modelo 1		Modelo 1		Modelo 1		Modelo 1	
	Insulina (>15)	Insulina (>25)	Insulina (>15)	Insulina (>25)								
	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor								
<b>Sedentarismo</b>	0,7 (0,40 – 1,24)	0,22	0,49 (0,19 – 1,18)	0,11	0,76 (0,34 – 1,67)	0,49	0,43 (0,12 – 1,51)	0,18	0,85 (0,31 – 2,29)	0,75	1,24 (0,16 – 9,93)	0,84
	Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2		Modelo 2	
	Insulina (>15)	Insulina (>25)	Insulina (>15)	Insulina (>25)								
	OR (95% IC)	p-valor	OR (95% IC)	p-valor								
<b>Sedentarismo</b>	0,72 (0,39 – 1,35)	0,309	0,53 (0,20 – 1,38)	0,19	0,55 (0,24 – 1,30)	0,177	0,31 (0,08 – 1,16)	0,08	0,81 (0,29 – 2,22)	0,687	1,27 (0,16 – 10,19)	0,825