

Estimación de los valores de referencia de sensibilidad insulínica utilizando la ecuación HOMA-IR en población adulta del municipio Heres, ciudad Bolívar - Venezuela

Reference values estimation for insulin sensitivity using the HOMA-IR equation in the adult population of Heres municipality, Bolívar city – Venezuela

Nylson García, MD^{1,7*}; Jesús Rafael Cedeño Marval, MD^{1,2}; Raúl Abdul-Khalek, MD^{1,3}; Jeyra Cedeño Malvar, Lic. Bioanálisis⁸; Maritza Cifuentes, MD, MSc¹; Zaida Cova, MD, MSc¹; Jesús Espinoza, MD^{1,4}; Ángel Granado, MD^{1,5}; Mercedes Maicán, MD^{1,6}; Carlos Mociños, MD^{1,8}; Diorelis Mujica, MD^{1,5}; Doris Padrino, MD¹; Nérida Salazar, MD¹; Belkys Salazar, MD¹; Raúl Antonio Abdul Torres, Br⁹; Alba Marina García Hidalgo, Br⁹; Juan Salazar, MD¹⁰; Joselyn Rojas, MD, MSc¹⁰; Valmore Bermúdez, MD, MSc, MPH, PhD.¹⁰

¹Cursante de la Maestría de Diabetología en Atención Primaria. Universidad de Alcalá de Henares-España. Director, Dn Melchor Álvarez de Mon Soto, MD, MSc, MHP, PhD.

²Departamento de Ciencias Fisiológicas, Escuela de Ciencias de la Salud “Dr. Francisco Virgilio Battistini Casalta”, Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela.

³Servicio de Traumatología, Complejo Universitario Hospitalario Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar.

⁴Coordinador Ambulatorio Urbano Tipo 1 “Venezuela”, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar.

⁵Departamento de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud “Dr. Francisco Virgilio Battistini Casalta”, Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela.

⁶Servicio de Emergencia, Complejo Universitario Hospitalario Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar.

⁷Coordinador de Unidad Cuidados Coronarios, Complejo Universitario Ruiz y Páez, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar.

⁸ISP-Bolívar. Ambulatorio Urbano Tipo 2 “La Sabanita”, Emergencia Pediátrica. Ciudad Bolívar, Edo. Bolívar.

⁹Escuela de Ciencias de la Salud “Dr. Francisco Virgilio Battistini Casalta”, Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela.

¹⁰Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Venezuela.

*Dirección de correspondencia: Nylson García, MD. Urbanización Vista Hermosa, Carrera 4, Quinta albana, Ciudad Bolívar. Edo Bolívar. Venezuela. E-mail: nylsongarcia@hotmail.com

Recibido: 20/05/2013

Aceptado: 20/08/2013

Resumen

Introducción: La sensibilidad a la insulina es una variable que puede estar condicionada a factores medio-ambientales, a condiciones biológicas y culturales. Existe escasa información sobre valores de referencia de insulinoresistencia (IR) en nuestra población. El objetivo general de esta investigación es describir el comportamiento de IR mediante la ecuación HOMA-IR y estudiar factores asociados, en la población adulta de Ciudad Bolívar.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio transversal en 627 adultos de ambos sexos, seleccionados aleatoriamente. Se realizó historia clínica completa, mediciones antropométricas y de laboratorio a todos los individuos. El HOMA-IR fue expresado en percentiles para su análisis. La diferencia entre medianas se determinó mediante la prueba U Mann-Whitney y prueba Kruskal-Wallis de acuerdo a las variables estudiadas.

Resultados: El valor de HOMA-IR en la población general fue 2,31(1,52-2,96), y al evaluarlo según sexo no se ob-

servaron diferencias estadísticamente significativas [Mujeres: 2,5 (1,8-3,2) vs. Hombres: 2,3 (1,7-3,1)]. Al evaluar HOMA-IR según características clínicas y metabólicas se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de acuerdo a la clasificación JNC- (p=0,03), y al estado laboral (p=0,042). Asimismo, se observaron diferencias según la presencia de hipertriacilgliceridemia [Triglicéridos normales 2,47 (1,6-3,0) vs. Triglicéridos elevados 2,47 (1,8-3,3); p=0,04].

Conclusión: Se calculó la sensibilidad a la insulina con índice HOMA-IR en población sana y se estableció como intervalos de referencia (1,52-2,96), correspondientes a p25-p75. Desde el punto de vista práctico se propone la presencia de IR cuando HOMA-IR>2,96.

Palabras clave: insulinoresistencia, HOMA-IR, hipertensión arterial, hipertriacilgliceridemia, estado ocupacional.

Abstract

Introduction: Insulin sensitivity is a variable that can be subject to environmental, biological factors and cultural conditions. There is little information on reference values of insulin resistance in our population. The purpose of this investigation was to describe the epidemiological behavior of IR, via HOMA-IR, and its associated factors in the adult population of Ciudad Bolívar.

Materials and Methods: A cross-sectional study in 627 adults of both sexes, randomly selected was conducted. A complete medical history, anthropometric measurements and laboratory workup were done. HOMA-IR was expressed in percentiles. Difference between medians was determined by the test U Mann-Whitney test and Kruskal-Wallis according to studied variable.

Results: Overall, median HOMA-IR resulted in 2.31 (1.52-2.96), and when evaluated according to sex, no statistically significant difference was observed [Women 2.5 (1.8 to 3.2) vs. Men 2.3(1.7 to 3.1)]. When evaluating HOMA-IR according to clinical and metabolic characteristics, statistically significant differences were observed with a positive JNC-7 classification ($p=0.03$), and occupation status ($p=0.042$). Likewise, differences were observed in regards to presence of hypertriacylglyceridemia [Normal triacylglycerides 2.47(1.6 to 3.0) vs. Elevated triacylglycerides 2.47(1.8 to 3.3); $p=0.04$].

Conclusion: HOMA-IR can be applied in order to ascertain IR, with a reference interval of (1.52-2.96), representing p25-p75. In a dichotomized approach, IR can be considered when HOMA-IR >2.96 .

Keywords: *insulin resistance, HOMA-IR, arterial hypertension, hypertriacylglyceridemia, occupational status*

Introducción

La insulina es la hormona anabólica secretada por las células β de los islotes pancreáticos, la cual regula los mecanismos de homeostasis en el metabolismo de los glúcidos y de los lípidos¹. La sensibilidad a la insulina es la capacidad de internalizar a la insulina en los diferentes tejidos (muscular, hepático, adiposo) siendo variable entre sujetos sanos, y estar condicionada por la edad², grupos étnicos³, el peso⁴, la distribución de la grasa corporal⁴, el envejecimiento⁵ y además, puede estar influenciada por condiciones ambientales²⁻⁵.

La Resistencia a la Insulina (RI) se expresa como una reducida respuesta fisiológica de los tejidos adiposo, muscular y hepático a la acción de la insulina⁶, trayendo como consecuencia una hiperinsulinemia compensatoria, que al principio, mantiene los niveles plasmáticos de

glucosa dentro de rangos normales⁵. Éste es un importante factor de riesgo para diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, por lo que se considera de gran importancia a nivel poblacional⁵. La disminución de la secreción de insulina unida a una menor respuesta fisiológica de los tejidos, al aumento de la adiposidad abdominal⁷, inactividad física⁹, pérdida de masa muscular⁹, dislipidemia⁷, hipertensión arterial⁷, sedentarismo, dieta desbalanceada, favorecen la aparición de RI².

Entre los métodos de evaluación, el Clamp euglicémico es considerada como el estándar de oro para la confirmación diagnóstica de la RI⁸. A través de este método se toman muestras plasmáticas a intervalos regulares y se ajusta de manera continua una infusión variable de glucosa para mantener la concentración de glucosa constante. Puesto que la concentración de glucosa no varía, la cantidad de glucosa captada por todas las células del organismo debe ser equivalente a la cantidad de glucosa infundida, sin embargo, por el alto consumo de tiempo y lo costoso del método y por tratarse de una técnica compleja, invasiva, engorrosa para la práctica clínica diaria, no es apta para su aplicación a nivel poblacional⁹.

El Modelo de Determinación de la Homeostasis (HOMA-IR), desarrollado por Matthews en 1985¹⁰ como un modelo matemático que estima la homeostasis basal mediante las concentraciones en ayunas de la glucosa y la insulina y ha demostrado ser un buen equivalente de las mediciones de RI frente a otras pruebas como el Clamp euglicémico⁹. Ésta ecuación tiene la ventaja de no ser invasiva, es relativamente fácil de aplicar, de costo aceptable y confiable para estimar la RI, permitiendo su uso en estudios epidemiológicos poblacionales^{1,10}. Los valores normales, propuesto por Matthews, oscilan alrededor de la unidad y los sujetos insulino-resistentes exhiben valores mayores de 2,6¹⁰.

Este método ha sido utilizado en varios estudios clínicos y epidemiológicos, en los cuales participaron individuos sanos para establecer rangos de normalidad, demostrándose que es una alternativa confiable y rápida de estimar la resistencia a la insulina³. Más aún, HOMA-IR discrimina bien entre sujetos con y sin Síndrome metabólico¹², a pesar de la variedad de criterios empleados para la definición de los puntos de corte, así como la coexistencia o no de desórdenes metabólicos como obesidad, hipertensión o hipertrigliceridemia, los cuales podrían explicar parte de la alta variabilidad de los resultados descritos en la literatura^{12,13}.

El objetivo general de este estudio es describir el comportamiento de HOMA-IR en una muestra representativa en la población sana de Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela, establecer un rango de referencia, evaluar la función pancreática y la resistencia a la insulina y su relación con diversos factores sociodemográficos, antropométricos y clínicos.

Materiales y métodos

Aspectos Éticos

A cada sujeto se le solicitó su consentimiento informado y firmado, para participar en el estudio. Se realizó un cuestionario dirigido a determinar los indicadores que definen las variables a estudiar a través de un formato de Historia Clínica basada en lo establecido por el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), la cual fue adaptada para los objetivos de la presente investigación y el personal fue entrenado para conducir la entrevista

Diseño del Estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal en Ciudad Bolívar, Municipio Heres, Estado Bolívar, Venezuela, con muestreo desde enero a octubre de 2014. La población elegible estuvo conformada por todos aquellos individuos de 18 o más años de edad, representada por 260.167 habitantes, según la información censal del año 2011 publicada del Instituto Nacional de Estadística (INE)¹⁴. El cálculo del tamaño muestral se realizó por la fórmula de Sierra-Bravo¹⁵, con un IC de 95% y un error de estimación del 4%. La muestra fue seleccionada mediante muestreo probabilístico aleatorio, por conglomerado y multietápico, dividiéndose el área geográfica en 6 parroquias urbanas que conforman el municipio Heres de Ciudad Bolívar. Se dividió cada Parroquia por sectores dependiendo de la densidad poblacional, y de cada una de ellas, se escogió un número determinado de individuos por muestreo aleatorio simple y fijación proporcional, incluidos ambos sexos. Se realizó la numeración de cada calle y casa del sector, y de allí se procedió a identificar a los individuos mayores de 18 años de cada unidad habitacional, de donde se sorteó por azar simple a cada individuo de la muestra, excluyéndose los individuos que tenían patología neoplasias, embarazo y con alguna discapacidad importante que impidiera toma de muestras y realización de Historia Clínica.

Evaluación de los Individuos

El estado marital se clasificó en: Soltero, Casado, Divorciado, Viudo y Concubinato. El estatus socioeconómico y educativo se evaluó mediante la escala de Graffar modificada por Méndez-Castellano¹⁶ que estratifica a los individuos en cinco estratos: Clase alta (Estrato I), Clase media alta (Estrato II), Clase media (Estrato III), Clase trabajadora (Estrato IV) y Clase baja o extrema pobreza (Estrato V). El nivel de instrucción educativo se clasificó en: analfabeta, educación primaria, secundaria, técnica superior y/o universitaria. Los grupos étnicos fueron clasificados por valoración fenotípica en: Mezclados, Indígena Americanos, Afrodescendientes y Otros (Asiáticos y Árabigos). El estado laboral se clasificó en: empleado, desempleado y subempleado.

Evaluación de los Hábitos Psicobiológicos

Con relación a los hábitos psicobiológicos se hizo énfasis en la ingesta de alcohol y tabaco. El hábito tabáquico fue

medido por la intensidad de consumo y tiempo de exposición, clasificándose en tres categorías: a) “fumadores” a los individuos activos. b) “exfumadores” a los no expuestos por más de un año. c) “no fumador” a los que no habían tenido contacto con el cigarrillo. Para el análisis del consumo de alcohol se interrogó el tipo de bebida alcohólica consumida, así como su cantidad y frecuencia de consumo. El hábito alcohólico se estableció calculando la cantidad de etanol, en gramos, ingerida diariamente mediante la ecuación: $E = \frac{V \times D \times G}{100}$, donde 0,8 es la densidad del alcohol, ml de bebida es el volumen ingerido y la graduación los grados de alcohol de la bebida¹⁷. Se definieron como consumidor activo a aquellos individuos con consumo de al menos 1 g de etanol por día.

Evaluación Antropométrica

El peso se determinó usando una balanza marca OMRON, modelo HBF-500INT. (Kioto, Japón) Para medir la talla se utilizó una cinta vertical calibrada en centímetros y milímetros. Ambas medidas se tomaron con los pacientes descalzos y ropas ligeras con cabeza en plano de Frankfurt. Para el cálculo de índice de masa corporal (IMC) se utilizó la expresión matemática $[IMC = \text{peso}/\text{talla}^2]$. Se definieron los intervalos del IMC según OMS¹⁸. Los valores de circunferencia abdominal se obtuvieron con una cinta métrica plástica graduada en centímetros y milímetros, tomando como referencia el punto equidistante entre el reborde costal y la espina iliaca antero superior y para la circunferencia de cadera el punto de referencia fue los trocánteres pasando la cinta por la parte más prominente de los glúteos, según el protocolo del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos de América¹⁹.

Cuantificación de la Presión Arterial

Se realizó la medida con un monitor de presión arterial automático, método oscilométrico, marca OMRON Intellisense modelo HEM-742INT, (Kioto, Japan) con brazalete adecuado a la circunferencia del brazo del individuo. Para la toma de presión arterial, el paciente cumplió con un ayuno de 30 minutos, tanto de alimentos, como de alcohol, café y/o tabaco, además de un descanso previo de 10 minutos antes de la toma de presión. Durante la toma debió permanecer sentado, sin las piernas cruzadas, con la espalda apoyada y su brazo reposando en el escritorio, a la altura del corazón y sin hablar, ambos pies tocando el suelo, las rodillas a 90°, con el brazo descubierto extendido, y con la palma hacia arriba, apoyado en una plataforma o mesa horizontal. El punto medio del brazo debe estar a la altura del corazón, y no debe hablar mientras se toma la PA. Para garantizar la confiabilidad de la tensión se realizaron dos tomas de PA, separadas cada una de ellas por al menos tres minutos. Para garantizar la confiabilidad de la toma se realizaron dos tomas, separadas por al menos tres minutos, para luego promediar y obtener una presión sistólica y diastólica promedio. Se usaron los criterios del JNC-7, para clasificar a los sujetos como Normotensos, Prehipertensos e Hipertensos²⁰.

Evaluación de Actividad Física

Para evaluar el grado de actividad física se aplicó el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ), el cual fue diseñado para cuantificar los niveles de actividad física en cuatro dominios: trabajo, transporte, actividades del hogar y ocio²¹⁻²³. El formato largo (IPAQ-LF) interroga ítems correspondientes a la frecuencia y duración de las caminatas y de actividades vigorosas o de alta intensidad de por lo menos 10 minutos de duración. Los minutos / semanas de caminatas y actividad vigorosa son convertidos a sus equivalentes metabólicos -MET- para así determinar el consumo energético. Los resultados fueron agrupados en tres categorías:

1. Patrón de Actividad Física Alta, el cual refleja aproximadamente el doble de los MET-minutos del nivel moderado, con actividades de intensidad vigorosa, moderada o leve (caminata) que permite acumular por lo menos 3.000 MET-minutos/semana.
2. Patrón de Actividad Física Moderada, que consiste en realizar actividad física de intensidad durante 30 minutos al menos 5 días a la semana o realizar 20 minutos de actividad física moderada vigorosa 3 días a la semana o la combinación de ambas, lo cual permite alcanzar por lo menos 600 MET-minutos/semana.
3. El Patrón de Actividad Física Baja implica que no se alcanzaron los valores anteriores y usualmente refleja que no hay actividad física²¹⁻²³.

Estudio de Laboratorio

Para determinar de laboratorio, a los individuos se les tomó una muestra de sangre venosa, con un período de ayuno de 8-12 horas, con indicaciones expresadas de no realizar actividad física intensa en las 24 horas previas a la toma de la misma, ni fumar o ingerir café. La muestra de sangre fue de 7 c/c, tomada de la vena antecubital, con el paciente sentado, evitando la estasis sanguínea prolongada, y se colocó en tubos de ensayo con y sin anticoagulante. El suero fue obtenido por centrifugación a 1.500 rpm durante 10 minutos y procesado en un equipo automatizado de química sanguínea, Elitech clinical solutions (SELECTRA XL Code 6002-600 Rumania). Para la determinación de glucosa se utilizó el kit de Glucosa Human enzimática Winner. Se determinó el Perfil Lipídico, mediante el método enzimático colorimétrico. Se realizaron las determinaciones bioquímicas: colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos (TG). La concentración de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), se determinó de manera indirecta mediante la expresión matemática $[TG/5]$. Para el cálculo de cLDL, cuando la cifra de TG sea menor a 400 mg/dl, se utilizó la fórmula de Friedewald²⁴: $[cLDL = \text{colesterol total} - \text{cHDL} - (TG/5)]$. La medición de insulina se realizó por el método de inmunoensayo enzimométrico, usando el kit comercial ST AIA-PACK IRI, en un analizador automatizado TOSOH II (IRI) modelo AIA-360 Mercodia, Uppsala, (Suecia). Para definir el Síndrome Metabólico se emplearon los criterios

sugeridos en el consenso realizado por la IDF/AHA/NHLBI/WHF/IAS/IASO-2009²⁵.

Cálculo de la Resistencia a la Insulina

El análisis incluyó frecuencias, promedios, medianas, percentiles, (percentil 25-percentil 75) e intervalos de confianza de 95% (IC 95%). El mejor punto de corte para HOMA-IR en adultos mayores se estableció de acuerdo a su distribución por percentil y aplicación de criterio de riesgo. Se calculó HOMA-IR a través de la fórmula $[\text{insulina en ayunas } (\mu\text{U/ml}) * \text{glucemia ayunas } (\text{mg/dL})] / 405$ ⁶⁻¹⁰.

Selección de la población de referencia

Para seleccionar los individuos de sanos en la estimación de los valores de referencia, fueron tomados en cuenta los criterios de inclusión mostrados en la **Figura 1**. De 627 individuos del total de la muestra estudiada se excluyeron a todos aquellos que presentaron algún factor de riesgo cardiovascular, enfermedades metabólicas o que pudieran alterar la muestra de parámetros de laboratorio, quedando como resultado a 122 individuos sanos. Los valores de corte de referencia para la sensibilidad a la insulina a través del HOMA-IR se calcularon como percentil 75 en caso de valores de corte superiores y percentil 25 en caso de valores de corte inferiores.

Análisis Estadístico

Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas. El HOMA-IR fue expresado en Valores de Referencia con sus percentiles 25 y 75 para desarrollar su cálculo. La diferencia entre medianas se determinó mediante la prueba U Mann-Whitney (cuando se evaluaron 2 grupos) y prueba Kruskal-Wallis (cuando se evaluaron 3 o más grupos). Todos los datos fueron procesados mediante el software SPSS, v.15 para Windows (Chicago IL USA), considerándose resultados estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

Resultados

Características generales de la muestra estudiada

Un total de 627 individuos fueron evaluados, de los cuales el 64,3% (n=403) correspondían al sexo femenino y 35,7% (n=224) al sexo masculino. La mediana de la edad de la población fue de 44,0 (32,0-56,0) sin diferencias entre sexo ($p=0,739$). En la **Tabla 1** se muestran las características generales de la población, observándose diferencias entre sexo en todas las comparaciones excepto en los niveles de glicemia, insulina y triglicéridos séricos.

HOMA-IR según características sociodemográficas

La mediana de HOMA-IR en la población general fue 2,4 (1,7-3,1), al evaluar según sexo no se observan diferencias estadísticamente significativas [Mujeres: 2,5 (1,8-3,2) vs. Hombres: 2,3 (1,7-3,1); $p=0,257$]. Asimismo, el comportamiento del HOMA-IR según las variables sociodemográficas muestra niveles más elevados en aquellos con 60

años y más con 2,6 (1,9-3,3), en los Indígenas Americanos con 2,8 (2,3-3,3), en aquellos pertenecientes a la Clase V del estrato socioeconómico con 2,6 (1,9-3,3), en los sol-

teros 2,5 (1,9-3,2) y en los subempleados 2,9 (1,9-3,4), no obstante solo se observan diferencias estadísticas en el comportamiento según el estatus laboral (ver **Tabla 2**).

Tabla 1. Características generales de la población general. Ciudad Bolívar, 2014.

	Femenino		Masculino		Total		p*
	Mediana	p25-75	Mediana	p25-75	Mediana	p-25-75	
Edad (años)	45,0	(33,0-56,0)	43,0	(31,0-56,5)	44,0	(32,0-56,0)	0,739
IMC (kg/m2)	29,4	(25,8-33,7)	28,8	(24,8-31,2)	29,0	(25,6-32,6)	0,011
Circunferencia cintura (cm)	94,40	(84,6-102,5)	98,7	(89,7-104,5)	96,0	(86,4-103,5)	0,001
Circunferencia cadera (cm)	105,0	(98,0-113,8)	100,0	(93,6-105,50)	102,8	(96,2-111,0)	2,23x10 ⁻⁹
Glicemia (mg/dL)	85,0	(78,0-94,0)	87,5	(80,5-94,0)	86,0	(78,0-94,0)	0,107
Insulina (mg/dL)	12,0	(8,0-16,0)	11,0	(8,0-14,0)	12,0	(8,0-14,0)	0,144
Colesterol Total (mg/dL)	169,0	(169,0-197,0)	153,5	(131,183,5)	163,0	(141,0-191,0)	1,00x10 ⁻⁶
Triglicéridos (mg/dL)	92,0	(92,0-135,0)	99,0	(65-156,5)	93,0	(65,0-140,0)	0,261
LDLc (mg/dL)	108,0	(1,08-134,6)	92,2	(69,5-117,7)	102,4	(79,4-130,4)	7,73x10 ⁻⁸
HDLc (mg/dL)	37,0	(32,0-46,0)	35,0	(31,0-43,0)	36,0	(32,0-45,0)	0,006
PAS (mmHg)	124,0	(112,0-137,0)	131,0	(120,0-143,8)	126,5	(115,0-140,0)	3,06x10 ⁻⁶
PAD (mmHg)	75,0	(69,0-82,5)	77,0	(70,0-85,0)	76,0	(69,5-83,0)	0,007

* Prueba U de Mann Whitney; IMC: Índice de masa corporal; HDLc: Lipoproteína de alta densidad; LDLc: Lipoproteína de baja densidad; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica

Tabla 2. HOMA-IR según características sociodemográficas Ciudad Bolívar, 2014.

	HOMA-IR		p*
	Mediana	p25-75	
Sexo (a)			0,257
Femenino	2,50	(1,8-3,2)	
Masculino	2,39	(1,7-3,1)	
Grupos Etarios (b)			0,102
<30	2,31	(1,6-2,96)	
30-39	2,44	1,6-2,44	
40-49	2,49	(1,7-3,2)	
50-59	2,46	(1,8-3,2)	
60 o mas	2,64	(1,9-3,3)	
Grupos étnicos (b)			0,798
Mezclado	2,47	(1,7-3,1,8)	
Indigenas-Americanos	2,83	(2,3-3,3)	
Afrodescendientes	2,43	(1,6-3,1)	
Otros	2,44	(1,3-2,7)	
Estatus sociodemográfico (b)			0,881
Clase I: Alta	1,68	(1,3-3,3)	
Clase II: Media-Alta	2,34	(1,8-3,0)	
Clase III: Media-Baja	2,50	(1,7-3,2)	
Clase IV: Obrera	2,47	(1,7-3,2)	
Clase V: Pobreza extrema	2,54	(1,8-3,2)	
Nivel de Instrucción (b)			0,313
Educación superior	2,24	(1,4-2,9)	
Secundaria	2,58	(1,6-3,1)	
Primaria	2,44	(1,6-3,2)	
Analfabeta	2,76	(2,1-3,3)	
Estado civil (b)			0,262
Soltero	2,54	(1,9-3,2)	
Casado	2,49	(1,7-3,2)	
Divorciado	2,47	(1,4-3,1)	
Viudo	2,42	(1,4-3,3)	
Concubino	2,34	(1,7-3,0)	
Estado Laboral (b)			0,042
Empleado	2,37	(1,7-3,0)	
Desempleado	2,54	(1,7-3,2)	
Subempleado	2,85	(1,9-3,4)	

a. Prueba U Mann-Whitney
b. Prueba Kruskal-Wallis

HOMA-IR según hábitos Psicobiológicos

En la **Tabla 3** se muestra el comportamiento según características Psicobiológicas, sin observarse diferencias estadísticas en los niveles en cada una de las variables.

HOMA-IR según características clínico-metabólicas

Al evaluar HOMA-IR según características clínicas y metabólicas se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de acuerdo a la clasificación JNC-7, con menores niveles en los prehipertensos 2,28 (1,4-2,9). Asimismo, se observan diferencias según la presencia de hipertriacilgliceridemia [Triglicéridos normales: 2,47 (1,6-3,0) vs. Triacilglicéridos elevados: 2,47 (1,8-3,3); p=0,046]. En el resto de variables no se observa diferencias (**Tabla 4**).

HOMA-IR en la población de referencia

En la **Tabla 5** se muestra la distribución por edad y sexo de la población de referencia, mientras que en la **Tabla 6** se observa el comportamiento de los niveles de HOMA-IR, sin observarse diferencia según sexo o grupos etarios. La mediana en este grupo fue 2,31 (1,52-2,96).

Tabla 3. HOMA-IR según hábitos psicobiológicos. Ciudad Bolívar, 2014.

	HOMA-IR		
	Mediana	p25-75	p*
Hábito Tabáquico (a)			0,185
No Fumador	2,49	(1,70-3,18)	
Fumador	2,22	(2,22-2,94)	
Ex-fumador	2,54	(1,95-3,24)	
Consumo de Alcohol (b)			0,06
No	2,56	(1,89-3,24)	
Si	2,39	(1,67-3,05)	
Actividad Física IPAQ [Ocio] (a)			0,565
Sedentarios	2,50	(1,81-3,18)	
<238,65Mets/min/sem	2,48	(1,39-3,42)	
238,65-766,19 Mets/min/sem	2,34	(1,84-2,96)	
≥766,20 Mets/min/sem	2,44	(1,74-3,19)	

a. Prueba Kruskal-wallis

b. Prueba U Mann-Whitney

Tabla 4. HOMA-IR según características clínico-metabólicas. Ciudad Bolívar, 2014.

	HOMA-IR		
	Mediana	p25-75	p*
Clasificación de IMC (a)			0,320
Bajopeso	2,73	(2,0-3,2)	
Normopeso	2,42	(1,6-3,0)	
Sobrepeso	2,39	(1,6-3,2)	
Obesos I	2,47	(1,8-3,15)	
Obesos II	2,50	(1,8-3,1)	
Obesos III	2,79	(2,0-3,7)	
Clasificación JNC-7 (a)			0,03
Normotenso	2,54	(1,8-3,1)	
Prehipertenso	2,28	(1,4-2,9)	
Hipertenso	2,53	(1,8-3,2)	
Triacilglicéridos (b)			0,046
TAG normales	2,47	(1,6-3,0)	
TAG elevados	2,47	(1,8-3,3)	
HDL (b)			0,492
HDL Normales	2,58	(1,5-3,0)	
HDL bajas	2,45	(1,8-3,2)	
Circunferencia abdominal (b)			0,767
Circunferencia Abdominal Normal	2,52	(1,6-3,1)	
Circunferencia Abdominal Elevada	2,46	(1,4-3,2)	

IMC=Índice de Masa Corporal

a. Prueba Kruskal-wallis

b. Prueba U Mann-Whitney

Tabla 5. Distribución por edad y sexo de la población de referencia. Ciudad Bolívar, 2014.

	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Grupos Etarios (años)						
<30	30	24,6	15	12,3	45	36,9
30-39	20	16,4	8	6,6	28	23,0
40-49	12	9,8	4	3,3	16	13,1
50-59	5	4,1	11	9,0	16	13,1
≥60	5	4,1	12	9,8	17	13,9
TOTAL	72	100,0	50	100,0	112	100,0

Tabla 6. Percentiles de HOMA-IR en la población de referencia. Ciudad Bolívar, 2014.

	HOMA-IR				
	p05	p25	Mediana	p75	p95
Sexo					
Femenino	0,93	1,53	2,38	2,95	3,71
Masculino	1,03	1,47	2,31	3,04	3,52
Grupos Etarios					
<30	0,93	1,93	2,31	2,96	3,40
30-39	1,15	1,59	2,32	2,96	3,40
40-49	0,93	1,15	2,16	3,28	3,91
50-59	0,89	1,51	2,27	2,93	3,87
60 o mas	0,83	1,17	2,70	3,12	3,40
TOTAL	0,95	1,52	2,31	2,96	3,67

Diferencias entre sexo: Prueba U Mann-Whitney: $p=0,952$

Diferencias según grupos etarios: Prueba Kruskal-Wallis: $p=0,951$

Discusión

Un rango de referencia es un conjunto de valores, desde un límite inferior a un límite superior, con el cual se puede comparar un dato obtenido de un individuo y determinar si pertenece a la población para la cual se determinó dicho intervalo. Dado que las variaciones en los resultados de laboratorio no solo se deben a factores metodológicos y diferencias en las técnicas empleadas, sino también a condiciones individuales y ambientales, es necesario establecer intervalos de referencia locales en cada región²⁶.

Existen varios métodos para evaluar la IR, desde los más sofisticados y laboriosos como el Clamp Euglicémico Hipерinsulinémico, hasta métodos matemáticos más sencillos, confiable y prácticos como el HOMA-IR aplicables en la práctica clínica diaria con el fin de dar seguimiento a la efectividad en el manejo de IR^{8,9} y Síndrome Metabólico⁴. Para estimar el HOMA-IR y comparar entre los individuos y entre diferentes estudios de investigación, hay que considerar factores de análisis y seleccionar métodos de ensayo para estandarizar las diferentes insulinas obtenidas en los métodos de procedimientos de referencias²⁷.

Hoy día no existe discusión sobre el impacto de la IR en el desarrollo del síndrome metabólico. Como estado metabólico, la IR incluye defectos de homeostasis de la glucosa, de los lípidos, y de las proteínas, efectos nitrógenos, diferenciación celular y regulación de tono arterial²⁸ y éstos fenómenos han sido observado en obesidad y síndrome de ovario poliquísticos²⁹, síndrome metabólico⁵, hiperactividad simpática y aterosclerosis³, dislipidemia aterogénica³⁰, cardiopatía isquémica³⁰ y enfermedad cerebro vascular³¹. Disponer de una técnica útil, práctica y relativamente económica, para evaluar cuantitativamente la resistencia insulínica como el HOMA-IR es importante para estudios epidemiológicos y para la práctica clínica. En Ciudad Bolívar, no existen datos sobre índice de resistencia insulínica en poblaciones sanas, es importante conocer valores de referencia obtenidos mediante

técnicas de uso habitual en nuestro medio. El HOMA-IR representa un modelo matemático estructural que relaciona la glucosa con la insulina y lo compara en diferentes condiciones fisiológicas, analiza los diferentes elementos que intervienen en la homeostasis de la glucosa y de la insulina, comparable con el Clamp euglicémico.

En el estudio de Bonora y col.⁶ el índice de HOMA-IR fue menor que el nuestro ($2,06 \pm 0,14$), siendo correlacionado con la mayoría de los factores de riesgo e ECV. Los sujetos resistentes a la insulina tenían 2.1 veces mayor riesgo de EVC sintomático, ajustados por edad, sexo y tabaquismo, actividad física, HTA, hipercolesterolemia, en relación con sujetos no resistentes a la insulina⁶. En el trabajo de Ascaso y col.³², en el subgrupo de sujetos definidos sin parámetros clínicos ni analíticos de insulinoresistencia, sin antecedentes familiares de diabetes, dislipemia ni HTA, se definió como insulinoresistencia los valores del percentil 90 de la distribución de la insulina e índice HOMA, con una prevalencia de IR (HOMA-IR $>3,8$) de 31,8% de los sujetos estudiados con IR (37,7% hombres y 27,3% mujeres). Este reporte está en el mismo rango que las descritas por Haffner y col.³ (3,3-4,0) en poblaciones que, tras seguimiento prospectivo, no desarrollaron diabetes e hipertensión.

Nuestros resultados describen las características socio-demográficas predominantemente asociadas a IR en esta población, como lo fueron: sexo, grupo etario, grupo étnico, estatus demográfico, nivel de instrucción, estado civil, condición laboral, individuos mayores de 60 años, los indígenas- americanos, los estratos III, IV y V, nivel analfabeta de instrucción y el estado laboral de subempleo. Como se observa, ésta población presenta distintas variables al contrastarlas con otras investigaciones, como por ejemplo en el estudio de Haffner y col³, donde reportaron que los hispanos y afro-americanos eran más insulinoresistentes que otras condiciones étnicas, siendo esta condición la responsable de mayor prevalencia

de DMNID y esta podrían estar relacionada con mayor adiposidad y factores ambientales y socio-demográficas. Otras variable asociadas fueron baja actividad física, los ex-fumadores, los obesos; los cuales presentaron una mediana de HOMA-IR mayor que los no fumadores, los hipertensos, dislipidémicos y aquellos con aumento de la circunferencia abdominal. Estos hallazgos son similares a los reportados por Rojas y col.³³, donde las concentraciones de insulina en suero en ayunas aumentaron con la edad, el IMC y la circunferencia de la cintura.

Debemos mencionar algunas limitaciones del presente estudio. Primero, la sobrerrepresentación femenina encontrada (el 64,3% correspondieron al sexo femenino y 35,7% al sexo masculino) debido a actividades laborales en horario de recolección de muestras, hallazgo encontrado en otros estudios poblacionales¹. En segundo lugar, la toma de una sola muestra para evaluar la insulina y la glicemia cuando sabemos de la variabilidad por múltiples factores. Y tercero, la desproporción de pacientes sanos y enfermos encontrados en la población el cual sugiere otros estudios para estudiar este fenómeno.

Conclusión

El propósito de este estudio fue estimar el valor de referencia de la resistencia a la insulina, mediante el HOMA-IR, en la población adulta sana de Ciudad Bolívar y relacionarlo con factores de riesgo cardiovasculares como Obesidad, Actividad Física, lípidos plasmáticos, Circunferencia Abdominal, presión arterial, consumo de tabaco, condición socio-económica, étnica y grado de instrucción, por ser ellos variantes influyentes en las diferentes poblaciones estudiadas. Ese valor se establece mediante este estudio en los rangos comprendidos de (1.52-2.96). Para los casos en que se requiera dicotomizar la variable, se puede usar el p75 como punto de corte, tal como ha sido sugerido por Reaven, parámetro a ser tomado en cuenta a la hora de realizar evaluaciones metabólicas en cualquier individuo de esta población.

Conflictos de interés

Ninguno

Referencias

- Garmendia ML, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev. Méd. Chile* 2009;137:1409-16.
- Iozzo P, Beck-Nielsen H, Laakso M, Smith U, Yki-Jarvinen H, Ferrannini E. Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans. *European Group for the Study of Insulin Resistance. J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 863-8.
- Haffner SM, D'Agostino R Jr. Saad MF, Rewers M, Mykkänen L, Selby J, Howard G, Savage PJ, Hamman RF, Wagenknecht LE, Bergman RN. Increased insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic African-American and Hispanics compared with non-hispanic white. *The insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes* 1996; 45:742-748.
- Grundey SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25F-9F.
- Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'agostino RB, SR, Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30: 1219-25.
- Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
- Rojas J, Bermúdez V, Leal E, Cano R, Luti Y, Acosta L, Finol F, Aparicio D, Arráiz N, Linares S, Rojas E, Canelón R, Sánchez D. Insulin-resistencia E Hiperinsulinemia Como Factores De Riesgo Para Enfermedad Cardiovascular. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 2008;27(1):30-40
- Buccini GS, Wolfthal DL, et al. Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulino secreción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2: Interpretación de los datos. *Rev. Argent. Endocrinol. Metab.*2008;45:3-21.
- Defronzo R, Tobin J, Andrés R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: 214-23.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología* 1985; 28: 412-9.
- Obregón O, Castro J, Lares M. Evaluación y comparación de la Sensibilidad Insulínica por dos modelos matemáticos: Homeostasis Model Assessment (Homa) y Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index (Quicki). *RFM* 2004;27:54-7.
- Viso M, Rodríguez Z, Aponte L, Barboza A, Barreto P, Cabrera de León A, et al. Insulinoresistencia, obesidad y síndrome metabólico. Cohorte CDC de Canarias en Venezuela. *Salus* 2013;17:18-24.
- Bermúdez V, Cano C, Medina M, Bermúdez F, Lemus M, Nuñez M, Seyfi H, Rojas J. Homeostasis Model Assessment (HOMA) En Pacientes Diabéticos Tipo 2. *Med Interna (Caracas)* 2000;16(3):163-168.
- Instituto Nacional de Estadísticas [Internet]. 2014 [cited 2014 Aug 8]. Available from: <http://www.ine.gov.ve>
- Sierra Bravo R. Técnicas de investigación social. Teoría y ejercicios. Madrid: Thomson; 2003.
- Méndez-Castellano H, De Méndez M. Estratificación social y biología humana: método de Graffar modificado. *Arch Ven Pueric Pediat.* 1986; 93-104.
- Martín C, Rojano C. Conceptos y anamnesis del consumo de alcohol en la consulta de Atención Primaria. *Med Gen.* 2000;957-62.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.

19. NGSP. List of NGSP certified methods [Internet]. 2014 [cited 2014 Aug 10]. Available from: <http://www.ngsp.org/docs/methods.pdf>.
20. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
21. Bermúdez V, Rojas J, Córdova E, Añez R, Toledo A, Aguirre M, et al. International Physical Activity Questionnaire overestimation is ameliorated by individual analysis of the scores. *Am J Ther*. 2013;20(4):448-58.
22. Craig CL, Marshal AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1381-95.
23. International Physical Study. International Physical Activity Questionnaire. 2002. Disponible en: <http://www.ipaq.ki.se/>.
24. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
25. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
26. Bermúdez V, Rojas J, Martínez MS, Apruzzese V, Chávez-Castillo M, González R, Torres Y, et al. Epidemiologic behavior and estimation of an optimal cut-off point for homeostasis model assessment-2 insulin resistance: a report from a Venezuelan population. *International Scholarly Research* 2014;2014:616271.
27. Yofre P, Fuentealba S, Torrent M, Finocchietto P, Robelli M, Bórquez F, et al. Intervalos de referencia de determinaciones bioquímicas en el laboratorio central del Hospital de Trelew. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2012;46:15-22.
28. Manley SE, Luzio SD, Stratton IM, Wallace TM, Clark PM. Preanalytical, analytical, and computational factors affect homeostasis model assessment estimates. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1877-83.
29. Wallace Tm, Levy JC, Matthews Dr. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.34. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774-800.
30. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism* 1999; 48(8): 989-94.
31. Raffaitin C, Gin H, Empana JP, Helmer C, Berr C, et al. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32(1):169-74.
32. Ascaso, JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 530-533.
33. Rojas J, Toledo A, Chávez M, Martínez MS, Calvo MJ, David A, et al. Biologic Behavior and optimal cut-off point estimation for Serum Fasting Insulin: A report from the Maracaibo City Metabolic Syndrome Prevalence Study. *Revista Latinoamericana de Hipertensión* 2012;7(4):80-87.