

Identificación de individuos con resistencia a la insulina mediante mediciones clínicas y marcadores bioquímicos de rutina. Construcción de un índice de riesgo individual

L. Díaz González^a, S. Suárez García^a, V. López Fernández^a, A. Álvarez Cosmea^a,
M. T. Arias García^a y F. Álvarez Menéndez^b

^aCentro de Salud Ventanielles-Colloto. Oviedo. Asturias.

^bServicio de Bioquímica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

Introducción. El objetivo del estudio fue conocer los marcadores bioquímicos y las medidas clínicas de rutina que se asocian a la resistencia a la insulina (RI), y desarrollar a partir de ellos un índice de riesgo individual de RI.

Sujetos y métodos. Estudio transversal sobre población general de ambos sexos entre 40 y 70 años (n = 2.143); se obtuvo una muestra aleatoria simple de 305 pacientes tras excluir a los diabéticos. Se recogieron variables sociodemográficas, antecedentes, exploración y analítica de rutina más insulinemia. Se consideró RI un HOMA (homeostasis model assessment) $\geq 2,9$. Se practicó una regresión logística por pasos hacia adelante para obtener las mejores variables para predecir la RI, posteriormente se construyó una ecuación logística, una escala categórica y una escala aditiva simple a partir de los coeficientes beta, y se comparó ésta con otros instrumentos diseñados para predecir la RI.

Resultados. La prevalencia de RI fue del 25,2%. No hubo diferencias por sexos ni por edad. Las variables que entraron en el modelo fueron: glucemia, índice de masa corporal (IMC), colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y presión arterial diastólica (PAD). El modelo logístico presentó un buen ajuste. La ecuación logística fue: probabilidad de RI = $1 / 1 + \exp(-[-21,011] - [0,119 * \text{glucemia}] - [0,231 * \text{IMC}] - [-0,046 * \text{c-HDL}] - [0,048 * \text{PAD}])$. La escala construida valora a cada sujeto entre -1 y 7 puntos; el punto de corte para predecir la RI se estableció en $> 3,5$ puntos, obteniéndose una sensibilidad y especificidad similares al índice de McAuley y mejores que la razón triglicéridos/c-HDL, el modelo de Stern y el diagnóstico de síndrome metabólico (SM) según el Adult Treatment Panel III (ATP-III).

Discusión. Se ha obtenido un instrumento de gran sencillez de uso para predecir la RI mediante la exploración y analítica de rutina, que permite seleccionar a los pacientes de mayor riesgo para intensificar intervenciones preventivas.

PALABRAS CLAVE: resistencia a la insulina, obesidad, epidemiología, procedimientos y técnicas diagnósticas.

Díaz González L, Suárez García S, López Fernández V, Álvarez Cosmea A, Arias García MT, Álvarez Menéndez F. Identificación de individuos con resistencia a la insulina mediante mediciones clínicas y marcadores bioquímicos de rutina. Construcción de un índice de riesgo individual. Rev Clin Esp. 2007;207(6):271-7.

Identification of individuals with insulin resistance by means of clinical measurements and routine biochemical markers. Construction of an individual risk index

Introduction. This study aimed to know the markers and routine biochemical measures that are associated to the insulin resistance (IR) and to develop an index of individual IR risk from them.

Subjects and methods. Cross-sectional study made in Primary Health Care population of both genders between 40 and 74 years (n = 2,143). A representative sample was obtained by simple random sampling of 305 patients after excluding the diabetic subjects.

Sociodemographic variables, background, examinations, routine analyses as well as fasting insulin levels were obtained. IR was considered if HOMA was higher than 2.9. A step by step logistic regression was done to obtain the best variables to predict IR. A logistic equation, categorical scale and simple additive scale from the beta coefficients was then constructed and was compared with other instruments designed to predict IR.

Results. IR prevalence was 25.2%. There were no differences between genders or by age. The four variables that entered the model were fasting plasma glucose, BMI, HDL cholesterol and diastolic blood pressure. The logistic model had good adjustment. The logistic equation was: $IR = 1 / 1 + \exp(-[-21.011] - [0.119 * \text{fasting plasma glucose}] - [0.231 * \text{BMI}] - [-0.046 * \text{HDL cholesterol}] - [0.048 * \text{diastolic blood pressure}])$. The scale constructed assesses each subject between -1 and 7 points; cutoff to predict IR was established at 3.5 points, obtaining a sensitivity and specificity similar to the McAuley index and better than the triglycerides/HDL cholesterol ratio, the first model of Stern and the diagnosis of metabolic syndrome according to ATP-III.

Discussion. A very easy-to-use instrument has been obtained to predict IR by means of exploratory measures and routine biochemical measures, which makes it possible to select the patients at the greatest risk in order to intensify preventive actions in them.

KEY WORDS: insulin resistance, obesity, epidemiology, diagnostic techniques and procedures.

Correspondencia: L. Díaz González.
Centro de Salud de Ventanielles-Colloto.
C/ Río Cares n.º 3, bajo.
33010 Oviedo. Asturias. España.
Correo electrónico: ldiaz@papps.org

Aceptado para su publicación el 6 de noviembre de 2006.

Introducción

La resistencia a la insulina (RI) es una situación patológica caracterizada por disminución de la respuesta

TABLA 1
**Fórmulas utilizadas, cálculo del ATP-III
 y de la resistencia a la insulina (RI)
 según el modelo de Stern**

HOMA = (insulina [μU/m] x glucemia [mmol/l])/22,5*

Índice de McAuley = $\exp(2,63 - 0,28 \ln[\text{insulina en mU/l}] - 0,31 \ln[\text{triglicéridos en mmol/l}])$

ATP-III (se considera SM positivo si el paciente presenta 3 o más de los 5 componentes):

Glucemia: > 110 mg/dl
 Perímetro abdominal: > 102 cm en hombres o
 > 88 cm mujeres
 Triglicéridos: ≥ 150 mg/dl
 c-HDL: < 40 mg/dl hombres o < 50 mg/dl mujeres
 PAS: ≥ 130 y/o PAD ≥ 85 mmHg

Modelo de Stern (se considera RI si el paciente cumple alguna de las tres condiciones):

HOMA > 4,65
 IMC > 28,9
 HOMA > 3,60 e IMC > 27,5

*Se consideró RI según la definición de la Organización Mundial de la Salud: cifra de HOMA que separa el cuartil superior del total de los pacientes no diabéticos ni intolerantes a la glucosa. ATP-III: *Adult Treatment Panel III*; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; HOMA: *homeostasis model assesment*; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

fisiológica de los tejidos periféricos a la acción de la insulina¹. Es un factor de riesgo importante de diabetes tipo 2^{2,3} y de enfermedad cardiovascular (ECV)^{4,6} y es una de las bases fisiopatológicas del síndrome metabólico (SM)^{1,7,8}. En la actualidad asistimos a un importante aumento de la prevalencia de la obesidad^{4,9}, que se asocia de forma importante con la RI, aunque no todas las personas con sobrepeso u obesidad la presentan¹⁰⁻¹². El aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con sobrepeso u obesidad aparece principalmente en aquellos sujetos con RI¹⁰⁻¹³. También en pacientes con peso normal y RI existe un aumento del riesgo cardiovascular¹⁴⁻¹⁶.

Aunque pocos estudios prospectivos han evaluado la pérdida de peso en la reducción de eventos cardiovasculares, muchos de ellos muestran que perder peso sí reduce los factores de riesgo cardiovascular, siendo estas reducciones más importantes en los pacientes con RI^{10,17}. La RI es difícil de medir en la población general¹⁸. El patrón oro es el «clamp euglicémico hiperinsulinémico»¹⁹. Como métodos indirectos, la insulinemia y el índice HOMA (*homeostasis model assesment*)²⁰ se consideran válidos para el diagnóstico de RI en estudios poblacionales²¹⁻²³, aunque se han propuesto otros índices como la razón insulina/glucosa, el índice de Bennett y el índice de McAuley²⁴. Sin embargo, ninguno de ellos está disponible en Atención Primaria.

Para el médico de Atención Primaria sería útil disponer de medios para identificar a los pacientes con RI, y así poder seleccionarlos como población diana para reforzar los cambios de estilo de vida. Por ello se han propuesto otras medidas para estimar de forma indirecta la RI, como la razón triglicéridos/colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL)²⁵; más recientemente, Stern et al²⁶ han propuesto la utiliza-

ción de reglas basadas en árboles de decisión para identificar a los pacientes con RI.

El objetivo de nuestro estudio fue conocer los marcadores bioquímicos y las medidas clínicas de rutina que se asocian a la RI, y desarrollar a partir de ellos un índice de riesgo individual de RI.

Sujetos y métodos

Estudio descriptivo transversal, realizado en el ámbito de Atención Primaria, sobre la población de 40 a 75 años de ambos sexos adscrita al Consultorio de Colloto (Oviedo, Asturias) (n = 2.143 sujetos). Para una prevalencia estimada del SM de un 23%, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), un margen de error del 4% y previendo unas pérdidas del 15%, se calculó una muestra representativa de esta población (407 pacientes), que se extrajo de modo aleatorio simple a partir del listado completo de las tarjetas sanitarias asignadas. Se excluyó a los enfermos inmovilizados y terminales, y a aquellos que residieran fuera de la Zona Básica de Salud, y se consideraron pérdidas los que no pudieron localizarse o no aceptaron participar en el estudio. De los 360 pacientes que pudieron ser localizados aceptaron ser incluidos en el estudio 358. De ellos se excluyeron posteriormente 39 (10,9%) con diabetes mellitus y 14 (3,9%) con intolerancia a la glucosa. Se concertó una entrevista con cada paciente en la que se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, hábitos tóxicos, antecedentes familiares de muerte súbita precoz y de cardiopatía isquémica precoz (presencia de estos en familiares de primer grado, menores de 55 años en varones o de 65 años en mujeres), factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial [HTA], diabetes, intolerancia a la glucosa y dislipemia), peso, talla y obesidad abdominal (determinación de las circunferencias de cintura y cadera). La presión arterial se determinó en sedestación, utilizando un tensiómetro automático validado (OMRON 705 CP); se realizaron 3 determinaciones, separadas entre sí 2 minutos, y se adoptó como presión arterial final la media de las 2 últimas tomas, desechando la primera. Se realizó una determinación analítica en sangre tras 12 horas de ayuno previo, que incluyó: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, triglicéridos, colesterol total, c-HDL y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Se realizó a todos los pacientes una determinación de insulinemia basal en suero por el método de inmunoquimioluminiscencia DPC INMULITE (WHO 1974.1.o IRP 66/304). En cada caso se calculó el índice HOMA como expresión de RI según la fórmula de Matthews et al²⁰ (tabla 1). Se consideró RI según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS): cifra de HOMA que separa el cuartil superior del total de los pacientes no diabéticos ni intolerantes a la glucosa (HOMA = 2,9)^{12,27,28}. Se calculó el índice de McAuley²⁴ (tabla 1). El SM según los criterios diagnósticos del *Adult Treatment Panel III* (ATP-III)²⁹ (tabla 1). De los tres modelos desarrollados por Stern²⁶ se utilizó el más preciso (tabla 1).

Análisis estadístico

Se calcularon las medias y desviaciones estándar de las variables cuantitativas y los porcentajes de las cualitativas. Para el cálculo de los IC 95% de una proporción se utilizó la aproximación cuadrática de Fleiss³⁰. Para comparar medias se empleó la t de Student. Para valorar la asociación de variables cualitativas se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado. Para controlar interacciones, factores de confusión y como modelo predictivo se utilizó la regresión logística, siendo la variable dependiente RI y las independientes aquellas que presentaron una p < 0,10 en el análisis bivalente o que tienen especial relevancia epi-

demográfica (edad y sexo). El método de introducción de las variables fue por pasos hacia adelante. En cada modelo de regresión logística se guardó para cada individuo el valor pronosticado por el modelo (entre 0 y 1). Para valorar globalmente la capacidad de los distintos marcadores bioquímicos y medidas clínicas para predecir RI se utilizaron las llamadas curvas ROC (*receiver operating characteristic*), en las que se presenta la sensibilidad en función de los falsos positivos (complementario de la especificidad) para distintos puntos de corte. Se ha utilizado el área bajo la curva, que tomará valores entre 1 (prueba perfecta) y 0,5 (prueba inútil). El área puede interpretarse ante un par de individuos, uno enfermo y el otro sano, como la probabilidad de que el valor de la variable los clasifique correctamente³¹. Las áreas bajo las curvas ROC derivadas de los mismos pacientes fueron comparadas usando el método descrito por Hanley y McNeil³². Para averiguar los mejores puntos de corte diagnósticos de RI se utilizó el índice de Youden = sensibilidad – (1 – especificidad)³³ y el número de pacientes necesarios para el diagnóstico (NND)³⁴, que sería: $NND = 1/(\text{sensibilidad} - [1 - \text{especificidad}])$. El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS 11.0 y EPIDAT (versión 3.1).

Construcción del índice de riesgo

Se tuvieron en cuenta todas las variables (marcadores bioquímicos y medidas clínicas que se pueden obtener fácilmente en Atención Primaria) asociadas a RI^{7,8}; muchas de ellas están correlacionadas. La regresión logística por pasos se usó para reducir las variables asociadas a RI al menor número de factores independientes (ortogonales). Como la ecuación logística con variables cuantitativas es difícil de utilizar en la práctica clínica, las variables cuantitativas de la ecuación logística se convirtieron en categorías. Posteriormente los riesgos (coeficientes beta de regresión logística redondeados) se han utilizado en una escala aditiva simple. Por medio de las curvas ROC se compararon los tres modelos: ecuación logística con variables cuantitativas, con variables categóricas y el índice de RI. También se comparó el índice de RI con el inverso del índice de McAuley, con la razón de triglicéridos/c-HDL, con el primer modelo de Stern y con el diagnóstico de SM según el ATP-III.

Resultados

En la tabla 2 se presentan características clínicas y analíticas de la muestra. La prevalencia de RI fue de 25,2% (IC 95%: 20,5-30,6). El punto de corte seleccionado fue $HOMA \geq 2,9$. No hubo diferencias en cuanto a sexo y edad. En la tabla 3 se recogen las variables asociadas a RI. Con todas las variables que en el análisis bivalente presentaron $p < 0,1$, más la edad y el sexo, se realizó una regresión logística por pasos hacia adelante. En la tabla 4 se recogen las cuatro variables que han entrado en el modelo y el orden de entrada en el mismo. Son la glucemia, índice de masa corporal (IMC), c-HDL y presión arterial diastólica (PAD). Se repitió el análisis forzando la entrada en el modelo de la edad y el sexo sin presentar cambios en los coeficientes beta. El modelo logístico presentó un buen ajuste de los datos (Chi-cuadrado Hosmer-Lemeshow 6,83 ; $p = 0,55$), y el área bajo la curva ROC fue 0,90 (IC 95%: 0,87-0,94). La ecuación logística así hallada fue: probabilidad de RI = $1/1 + \exp(-[21,011] - [0,119 * \text{glucemia}] - [0,231 * \text{IMC}] - [-0,046 * \text{c-HDL}] - [0,048 * \text{PAD}])$.

TABLA 2
Características de la muestra
(n = 305 hombres y mujeres)

| Demografía | | |
|--|---------------------|-------------|
| Edad: media (DE) | 55,5 (10,3) | |
| Sexo: hombres/mujeres n (%) | 133 (44%)/172 (56%) | |
| Antecedentes | | |
| AF de enfermedad coronaria precoz: | | |
| n (%) / IC 95%) | 15 (4,9%) | (2,9-8,1) |
| AF muerte súbita: n (%) / IC 95%) | 15 (4,9%) | (2,9-8,1) |
| Cardiopatía Isquémica: n (%) / IC 95%) | 13 (4,3%) | (2,4-7,4) |
| ACV: n (%) / IC 95%) | 6 (2,0%) | (0,8-4,4) |
| Insuficiencia cardíaca: n (%) | 2 (0,7%) | (0,1-2,6) |
| Arteriopatía periférica: n (%) / IC 95%) | 3 (1,0%) | (0,3-3,1) |
| HTA: n (%) / IC 95%) | 89 (29,2%) | (24,2-34,7) |
| Fumadores: n (%) / IC 95%) | 86 (28,2%) | (23,3-33,7) |
| Obesidad: n (%) / IC 95%) | 110 (36,1) | (30,7-41,8) |
| Dislipemia: n (%) / IC 95%) | 84 (27,5%) | (22,7-33,0) |
| Exploración | | |
| IMC (kg/m²): media (DE) | 28,7 (4,8) | |
| Perímetro cintura: (cm) media (DE) | 90,0 (12,2) | |
| Perímetro cadera: (cm) media (DE) | 101,6 (10,5) | |
| Índice cintura/cadera: media (DE) | 0,89 (0,07) | |
| PAS (mmHg): media (DE) | 129,9 (20,0) | |
| PAD (mmHg): media (DE) | 80,8 (11,5) | |
| Analítica | | |
| Glucosa (mg/dl): media (DE) | 94,7 (13,4) | |
| Ácido úrico (mg/dl): media (DE) | 5,4 (1,4) | |
| Creatinina (mg/dl): media (DE) | 0,98 (0,16) | |
| Colesterol total (mg/dl): media (DE) | 214,3 (35,3) | |
| c-LDL (mg/dl): media (DE) | 131,3 (31,7) | |
| c-HDL (mg/dl): media (DE) | 57,3 (13,7) | |
| Triglicéridos (mg/dl): media (DE) | 131,0 (101,8) | |

ACV: accidente cerebrovascular; AF: antecedentes familiares; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Posteriormente, las variables cuantitativas de la ecuación se convirtieron en categorías y se repitió la regresión logística (tabla 5), y por último se trasladaron los coeficientes beta redondeados a una escala aditiva simple (tabla 5), en la que cada individuo recibía una puntuación entre -1 y 7 puntos. La puntuación media en el índice de RI en nuestra muestra fue 3,0 (DE: 2,2); en hombres fue 3,1 (DE: 2,1) y en mujeres 2,7 (DE: 2,3) ($p < 0,05$). En pacientes con RI la media fue de 5,3 (DE: 1,4) y en pacientes sin RI 2,2 (DE: 1,9) ($p < 0,001$). Los valores pronosticados para cada individuo por las ecuaciones logísticas con variables cuantitativas y con variables categóricas y con el valor del índice de RI diseñado se compararon por medio de las curvas ROC, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellas (fig. 1). En la figura 2 se presenta la curva ROC del índice de RI comparada con el inverso del índice McAuley (no existen diferencias significativas entre ambos) y con la razón de triglicéridos/c-HDL (es mejor el índice de RI). Se utilizó el índice de Youden y el NND para determinar el mejor punto de corte para establecer RI según

TABLA 3
Factores asociados a la resistencia a la insulina (RI)

| Cuantitativas | RI- Media (DE) | RI+ Media (DE) | P |
|----------------------------|-----------------------|-------------------|---------|
| IMC (kg/m ²) | 27,5 (4,3) | 32,2 (4,4) | < 0,001 |
| Perímetro cintura (cm) | 86,9 (11,2) | 99,0 (10,5) | < 0,001 |
| Perímetro cadera (cm) | 99,2 (9,7) | 108,6 (9,6) | < 0,001 |
| Índice cintura/cadera | 0,88 (0,07) | 0,91 (0,07) | < 0,001 |
| Edad (años) | 55,3 (10,7) | 55,9 (9,0) | NS |
| Colesterol total (mg/dl) | 213,7 (35,5) | 216,3 (34,7) | NS |
| c-HDL (mg/dl) | 59,2 (14,1) | 51,8 (10,9) | < 0,001 |
| c-LDL (mg/dl) | 134,6 (30,5) | 130,6 (32,6) | NS |
| Triglicéridos (mg/dl) | 124,5 (112,4) | 150,1 (57,0) | < 0,001 |
| Razón triglicéridos/c-HDL | 2,2 (1,5) | 3,1 (1,6) | < 0,001 |
| PAS (mmHg) | 127,3 (18,8) | 137,9 (18,0) | < 0,001 |
| PAD (mmHg) | 79,0 (10,4) | 86,2 (10,8) | < 0,001 |
| Presión pulso (mmHg) | 48,7 (13,8) | 51,7 (13,8) | NS |
| Glucemia basal (mg/dl) | 91,2 (9,5) | 104,9 (17,4) | < 0,001 |
| Ácido úrico (mg/dl) | 5,2 (1,4) | 5,9 (1,3) | < 0,001 |
| Proteína C reactiva (mg/l) | 3,2 (4,6) | 4,6 (5,6) | < 0,05 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,97 (0,16) | 0,99 (0,16) | NS |
| Cualitativas | n (%) | n (%) | |
| Sexo | Hombres 98 (73,7%) | 35 (26,3%) | NS |
| | Mujeres 130 (75,6%) | 77 (25,2%) | |
| AF | Sí 15 (57,7%) | 11 (42,3%) | < 0,05 |
| | No 213 (76,3%) | 66 (23,7%) | |
| Tabaquismo | Sí 69 (80,2%) | 17 (19,8%) | NS |
| | No 122 (70,9%) | 50 (29,8%) | |
| | Ex fumador 37 (78,7%) | 10 (21,3%) | |

*% en la fila. AF: antecedentes familiares; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; NS: estadísticamente no significativo (p > 0,05).

el índice de RI, obteniéndose el mismo en el punto 3,5. En la tabla 6 se presenta la comparación entre el índice de RI, el índice de McAuley, la razón triglicéridos/c-HDL, el modelo de Stern y el diagnóstico de SM según el ATP-III. En la figura 3 se presenta el índice de RI.

Discusión

Para afrontar el problema epidemiológico que se presenta y valorar sus implicaciones clínicas hay que tener en cuenta que más de un tercio de los pacientes en nuestro estudio sobre población general son obesos.

TABLA 5
Regresión logística utilizando las variables por categorías

| Variables en la ecuación | Coefficiente beta | Coefficiente beta redondeado | eeb | p |
|--------------------------|-------------------|------------------------------|-------|-------|
| IMC | < 26 | 0 | | 0,000 |
| | 26-29,9 | 1,171 | 0,604 | 0,052 |
| | ≥ 30 | 2,529 | 0,572 | 0,000 |
| Glucemia | < 90 | 0 | | 0,000 |
| | 90-99,9 | 1,650 | 0,556 | 0,003 |
| | ≥ 100 | 3,033 | 0,557 | 0,000 |
| c-HDL | 50-59,9 | 0 | | 0,005 |
| | < 50 | 0,367 | 0,401 | 0,361 |
| | ≥ 60 | -1,055 | 0,457 | 0,021 |
| PAD | < 85 | 0 | | 0,001 |
| | ≥ 85 y/o HTA | 1,180 | 0,369 | 0,001 |
| Constante | -1,899 | | | |

Chi-cuadrado Hosmer-Lemeshow 7,46 (p = 0,49). El área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic) ha sido 0,89 (IC 95%: 0,85-0,93). c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; eeb: error estándar del coeficiente beta; HTA: hipertensión arterial; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica.

Opinamos, como McLaughlin²⁵, que los sistemas sanitarios no están preparados para hacer frente a la epidemia de obesidad e iniciar un esfuerzo intensivo para promover cambios en los estilos de vida de más de un tercio de la población. Por otro lado, sólo la mitad de los pacientes obesos presentan RI (tabla 3); por tanto, si todos los pacientes obesos perdieran peso, sólo la mitad tendría una mejora relevante de la sensibilidad de la insulina. Estos pacientes con sobrepeso u obesos y con RI serían la población diana donde mayores ventajas obtendríamos si consiguiéramos modificar esa condición.

Ante la imposibilidad de usar el patrón oro (clamp euglicémico hiperinsulinémico¹⁹) para medir RI, la insulinemia y el índice HOMA²⁰ son válidos para el diagnóstico de RI en estudios poblacionales²⁰⁻²³. El más utilizado es el HOMA^{10,13,15,17,35}. El HOMA presenta una fuerte correlación con el «clamp euglicémico hiperinsulinémico»^{35,36} y tiene un coeficiente de variación entre el 7,8-11,7%³⁷. Por otro lado, la RI se distribuye de forma continua en la población general³⁷ y no se ha establecido un criterio absoluto (punto de corte) que clasifique a los pacientes como RI o sensibles a la insulina²⁵. En este estudio utilizamos el criterio OMS^{27,28} que define RI como el valor HOMA mayor o igual al percentil 75 de los pacientes

TABLA 4
Factores asociados a la resistencia a la insulina después de la regresión logística por pasos (variables cuantitativas)

| Pasos | Variables | Beta | eeb | p | OR | IC 95% |
|-------|-----------|---------|-------|----------|------|-----------|
| 1 | Glucemia | 0,119 | 0,019 | < 0,0001 | 1,13 | 1,08-1,17 |
| 2 | IMC | 0,231 | 0,045 | < 0,0001 | 1,26 | 1,15-1,38 |
| 3 | c-HDL | -0,046 | 0,015 | < 0,01 | 0,95 | 0,93-0,98 |
| 4 | PAD | 0,048 | 0,018 | < 0,01 | 1,05 | 1,01-1,09 |
| | Constante | -21,011 | | | | |

Regresión logística por pasos hacia delante. Chi-cuadrado Hosmer-Lemeshow 6,83 (p = 0,55). El área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic) ha sido 0,90 (IC 95%: 0,87-0,94). c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; eeb: error estándar del coeficiente beta; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio; PAD: presión arterial diastólica.

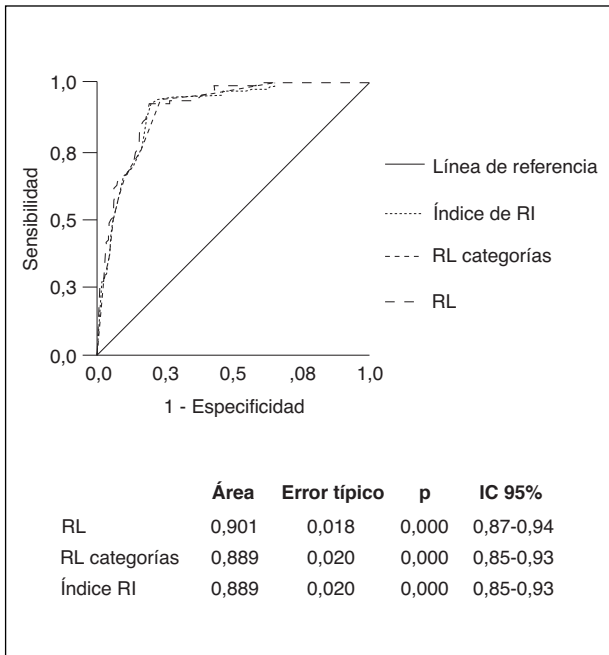


Fig. 1. Comparación de las curvas ROC (receiver operating characteristic) de la regresión logística (RL), de la RL por categorías y del índice de resistencia a la insulina (RI). No existen diferencias significativas entre las tres curvas ROC. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

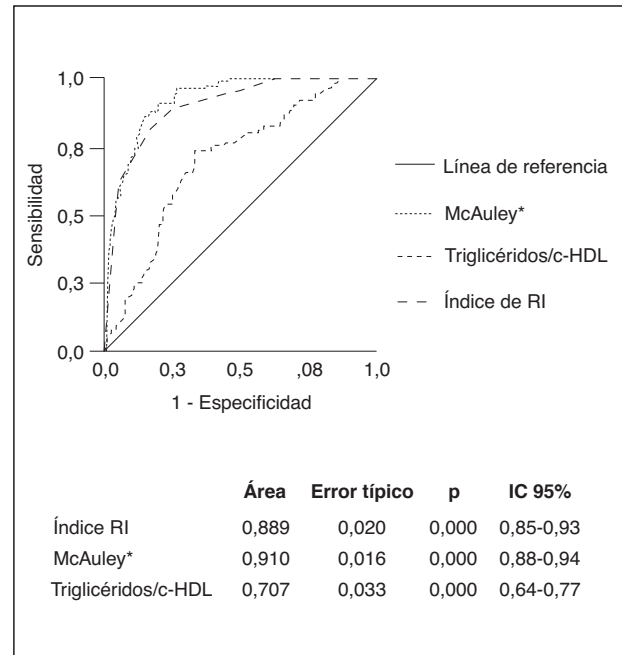


Fig. 2. Comparación de las curvas ROC (receiver operating characteristic) del índice de resistencia a la insulina (RI), índice de McAuley y la razón triglicéridos/colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). *Inverso del índice McAuley. Existen diferencias entre la razón triglicéridos/c-HDL y los otros dos. No existen diferencias entre índice RI e índice McAuley. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

sin diabetes ni intolerancia a la glucosa. Los sujetos con tolerancia normal a la glucosa presentan valores de HOMA entre 1,7 y 2,5^{38,39}. Los puntos de corte establecidos en otros estudios que han utilizado el mismo criterio varían entre 2,6 y 3,3^{12,13,38-40}. Aunque los puntos de corte no son directamente comparables³⁶, el obtenido en nuestro estudio (2,9) se encuentra en la mitad del rango.

Pero, ya que la insulinemia tampoco es una determinación de rutina, nuestro propósito era desarrollar un instrumento sencillo, con datos accesibles en la consulta de Atención Primaria y fácil de emplear para la identificación de sujetos con RI, ya que conocer de forma precoz qué personas están en riesgo de desarrollar diabetes 2^{2,3} y padecer eventos cardiovasculares⁴⁻⁶, puede permitir seleccionarlas para reforzar con ellas intervenciones precoces, dirigidas fundamentalmente a la pérdida de peso, pero también al consejo para el abandono del tabaco o a la práctica de ejercicio físico regular. La regresión logística por pasos hacia adelante se usó con dos objetivos. El primero obtener un modelo predictivo de RI, y el segundo reducir las variables predictivas de RI al menor número posible de variables verdaderamente independientes (factores ortogonales). Para evitar la dificultad de utilizar las variables continuas de la ecuación logística hemos convertido a éstas en categorías; de este modo, sin perder significación estadística, se facilita su utilización. Posteriormente, hemos trasladado los riesgos (coeficientes beta de la regresión logística redondeados) a una escala aditiva simple fácilmente aplicable. En la figura 1 se aprecia que el ajuste de los tres modelos ha sido similar (no existen diferencias estadísticamente significativas).

El índice Youden³³ y el NND³⁴ se utilizaron para valorar globalmente las pruebas diagnósticas. Ambos combinan la sensibilidad y la especificidad en un solo término, por lo que son útiles para comparar pruebas

| IMC | | |
|------------|-------------------|-------------|
| < 26 0 | 26-29,9 1 | ≥ 30 2,5 |
| Glucemia | | |
| < 90 0 | 90-99 1,5 | ≥ 100 3 |
| c-HDL | | |
| ≥ 60 -1 | 50-59 0 | < 50 0,5 |
| PAD | | |
| < 85 0 | ≥ 85 y/o HTA 1 | |

Fig. 3. Índice de resistencia a la insulina. Más de 3,5 puntos = resistencia a la insulina. La glucemia y el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) se expresan en mg/dl y la presión arterial diastólica (PAD) en mmHg. IMC: índice de masa corporal.

TABLA 6
Comparación entre la razón triglicéridos/c-HDL, índice de McAuley, modelo de Stern, ATP-III y el índice RI para distintos puntos de corte

| | | RI+ n | RI- n | Sensibilidad % (IC 95%) | Especificidad % (IC 95%) | VPP % (IC 95%) | VPN % (IC 95%) | RV+ (IC 95%) | RV- (IC 95%) | Youden (IC 95%) | NND (IC 95%) |
|---------------------|---------------------------|----------|----------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| ATP-III | SM+ | 34 | 19 | 44,2% | 91,7% | 64,2% | 82,9% | 5,3 | 0,6 | 0,36 | 2,8 |
| | SM- | 43 | 209 | (33,0-55,9) | (87,1-94,8) | (49,7-76,5) | (77,6-87,3) | (3,2-8,7) | (0,5-0,8) | (0,24-0,46) | (2,2-4,0) |
| Modelo de Stern | RI+ | 64 | 72 | 85,7% | 69,3% | 48,5% | 93,5% | 2,8 | 0,2 | 0,55 | 1,8 |
| | RI- | 10 | 159 | (75,5-92,3) | (62,8-75,1) | (39,9-57,2) | (86,4-96,5) | (2,3-3,5) | (0,1-0,4) | (0,45-0,65) | (1,6-2,3) |
| Triglicéridos/c-HDL | Punto de corte ≥ 3 | 36 | 43 | 46,8% | 81,1% | 45,6% | 81,9% | 2,5 | 0,7 | 0,28 | 3,6 |
| | < 3 | 41 | 185 | (35,4-58,4) | (75,3-85,9) | (34,5-57,1) | (76,1-86,5) | (1,7-3,5) | (0,5-0,8) | (0,16-0,40) | (2,5-6,3) |
| | Punto de corte $\geq 2,3$ | 57 | 75 | 74,0% | 67,1% | 43,2% | 88,4% | 2,3 | 0,4 | 0,41 | 2,4 |
| | < 2,3 | 20 | 153 | (62,6-83,1) | (60,5-73,1) | (34,7-52,1) | (82,5-92,6) | (1,8-2,7) | (0,3-0,6) | (0,30-0,53) | (1,9-3,5) |
| Índice de McAuley | Punto de corte $\leq 5,8$ | 49 | 23 | 63,6% | 89,9% | 68,1% | 88,0% | 6,3 | 0,4 | 0,54 | 1,9 |
| | > 5,8 | 28 | 205 | (51,8-74,1) | (85,1-93,4) | (55,9-78,3) | (82,9-91,7) | (4,1-9,3) | (0,3-0,6) | (0,42-0,65) | (1,6-2,4) |
| | Punto de corte $\leq 6,2$ | 67 | 44 | 87,8% | 80,7% | 60,4% | 94,8% | 4,5 | 0,2 | 0,68 | 1,5 |
| | > 6,2 | 10 | 184 | (77,0-93,3) | (74,9-85,5) | (50,6-69,4) | (90,5-97,4) | (3,4-6,0) | (0,1-0,3) | (0,59-0,77) | (1,4-1,8) |
| Índice RI | Punto de corte > 3,5 | 69 | 52 | 89,6% | 77,2% | 57,0% | 95,7% | 3,9 | 0,1 | 0,67 | 1,5 |
| | $\leq 3,5$ | 8 | 176 | (80,0-95,1) | (71,1-82,4) | (47,7-65,9) | (91,3-98,0) | (3,1-5,1) | (0,07-0,3) | (0,58-0,76) | (1,4-1,8) |
| | Punto de corte > 4 | 58 | 38 | 75,3% | 83,3% | 60,4% | 90,9% | 4,5 | 0,3 | 0,59 | 1,7 |
| | ≤ 4 | 19 | 190 | (64,0-84,1) | (77,7-87,8) | (49,9-70,1) | (86,0-94,3) | (3,3-6,2) | (0,2-0,4) | (0,48-0,69) | (1,5-2,1) |

ATP-III: *Adult Treatment Panel III*; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; NND: número de pacientes necesarios para diagnóstico; RI: resistencia a la insulina; RV-: razón de verosimilitud negativa; RV+: razón de verosimilitud positiva; SM: síndrome metabólico; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

diagnósticas entre sí. El NND es en realidad el inverso del índice de Youden, pero su significado es más comprensible, al ser conceptualmente análogo al «número de pacientes que se necesita tratar para evitar un evento»: indicaría el número de pruebas que es necesario hacer para obtener un diagnóstico positivo.

Nuestro índice de RI presenta una sensibilidad, especificidad, índice de Youden, NND y un área debajo de la curva ROC similares al índice de McAuley²⁴, y es mejor que el modelo de Stern²⁶ y que la razón triglicéridos/c-HDL²⁵. También presenta una sensibilidad mejor que el ATP-III, aunque peor especificidad. En el fondo, nuestro índice de RI está realizado con los cuatro componentes del SM^{7,8}: obesidad, RI, factor lipídico y tensión arterial, pero, a diferencia de otros instrumentos, ponderando el peso de cada uno de ellos según los coeficientes beta de la regresión logística.

Como en otros estudios, el ATP-III predice RI con alta especificidad²⁵, pero pierde más de la mitad de los casos de RI que podrían beneficiarse de intervenciones enfocadas para prevenir ECV y diabetes tipo 2. Vemos en la tabla 5 que, en la misma prueba, puntos de corte distintos presentan sensibilidades y especificidades distintas. Para la elección de una prueba diagnóstica debemos tener en cuenta la prevalencia de la RI y el riesgo-beneficio de intervenir en los falsos positivos y de no intervenir en los falsos negativos. En realidad la intervención consiste en proponer cambios en los estilos de vida (fundamentalmente la pérdida de peso), y el resultado de tratar a un falso positivo no sólo no comportaría riesgos para el paciente, sino que le proporcionaría beneficios adicionales. Por ello, decidimos ele-

gir la prueba diagnóstica de mejor sensibilidad en lugar de la prueba con mayor especificidad.

Entre las limitaciones de nuestro estudio hemos de señalar que la población estudiada, aunque representativa, es una población local, lo que podría limitar la generalización de los resultados. Así, en nuevos estudios las variables que arrojará la regresión logística, o los mejores puntos de corte, podrían ser distintos. Se necesita por ello realizar estudios posteriores en otras poblaciones y razas.

BIBLIOGRAFÍA

- Hanefeld M. The metabolic syndrome roots, myths and facts. En: The Metabolic Syndrome. Hanefeld M, leonhardt W, editors. Jena: Gustav Fischer; 1997. p. 13-24.
- Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*. 1993;329:1988-92.
- Warran JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type 2 diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*. 1990;113:909-15.
- Banegas JR, Ruilope LM. Epidemia de enfermedades metabólicas. Una llamada de atención. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:99-100.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-9.
- Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care*. 1979;2:154-60.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
- Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
- Aranceta J, Pérez Rodríguez C, Serra Majem LJ, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:608-12.

10. McLaughlin T, Abbassi F, Kim HS, Lamendola C, Schaaf P, Reaven G. Relationship between insulin resistance, weight loss, and coronary heart disease risk in healthy, obese women. *Metabolism*. 2001;50:795-800.
11. McLaughlin T, Abbassi F, Carantoni M, Schaaf P, Reaven G. Differences in insulin resistance do not predict weight loss in response to hypocaloric diets in healthy obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:578-81.
12. Jones CN, Abbassi F, Carantoni M, Polonsky KS, Reaven GM. Roles of insulin resistance and obesity in regulation of plasma insulin concentrations. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278:E501-8.
13. Abbassi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:937-43.
14. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglío E, 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;48:989-94.
15. Facchini FS, Hua N, Abbassi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of aged-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3574-8.
16. Jeppesen J, Hein HO, Sudadani P, Gynzelberg F. Low triglycerides-High High-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease. *Arch Intern Med*. 2001;161:361-6.
17. McLaughlin T, Abbassi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation*. 2002;106:2908-12.
18. Cabezas-Cerrato J, Araujo D. Resistencia a la acción de la insulina. Evolución histórica del concepto. Técnicas para el estudio *in vivo* en humanos. *Endocrinol Nutr*. 2003;50(10):396-406.
19. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237:E214-23.
20. Matthews DR, Hosker JP, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-19.
21. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2003;26:3320-5.
22. 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;117:530-3.
23. Radikova Z. Assessment of insulin sensitivity/resistance in epidemiological studies. *Endocr Regul*. 2003;37:189-94.
24. McAuley K, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*. 2001;24:460-4.
25. McLaughlin T, Abbassi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*. 2003;139:802-9.
26. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes*. 2005;54:333-9.
27. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
28. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: Department of Noncommunicable Disease Surveillance, World Health Organization; 1999.
29. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Full Report. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002.
30. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1981. p. 14-5.
31. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29-36.
32. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983;148:839-43.
33. Feinstein AR. Clinical biostatistics. XXXI. On the sensitivity, specificity and discrimination of diagnostic tests. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;17:104-16.
34. How good is that test-using results. Oxford: Bandolier. 1996;3:6-8.
35. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in men. *Diabetes Med*. 2002;19(7):527-34.
36. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna R, Saggiani F, Zenere M, 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.
37. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbassi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care*. 2000;23:171-5.
38. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. *Diabetes*. 2000;49:975-80.
39. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47:1643-9.
40. Haffner SM, González C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1996;19:1138-41.