



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

TESIS DOCTORAL

PROGRAMA DOCTORADO EN BIOMEDICINA

**Nuevas variables predictoras en la incidencia
de Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus
tipo 2 en población trabajadora**

DOCTORANDO

MANUEL ROMERO SALDAÑA

Córdoba, 28 de abril de 2016

TITULO: *NUEVAS VARIABLES PREDICTORAS EN LA INCIDENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES MELLITUS TIPO 2. ESTUDIO LONGITUDINAL EN POBLACION TRABAJADORA*

AUTOR: *Manuel Romero Saldaña*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2016
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA



TESIS DOCTORAL
PROGRAMA DOCTORADO EN BIOMEDICINA

**Nuevas variables predictoras en la incidencia
de Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus
tipo 2 en población trabajadora**

DOCTORANDO

MANUEL ROMERO SALDAÑA

DIRECTORES

Dr. D. Francisco José Fuentes Jiménez. FEA UGC Medicina Interna.
Profesor Asociado Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad de
Córdoba

Dr. D. Manuel Vaquero Abellán. Catedrático. Facultad de Medicina y
Enfermería. Universidad de Córdoba

Córdoba, 28 de abril de 2016



TÍTULO DE LA TESIS:

NUEVAS VARIABLES PREDICTORAS EN LA INCIDENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES MELLITUS TIPO 2. ESTUDIO LONGITUDINAL EN POBLACIÓN TRABAJADORA.

DOCTORANDO: MANUEL ROMERO SALDAÑA

INFORME RAZONADO DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El trabajo objeto de esta tesis es original, fruto de un proceso de maduración largo y extenso, en relación a un nuevo método de screening de Síndrome Metabólico (SM), dirigido a población sana y basado en técnicas no invasivas.

En la Introducción, el doctorando demuestra un profundo conocimiento en torno al tema. Los objetivos de la investigación están correctamente formulados.

La metodología que emplea es oportuna y coherente con los objetivos propuestos. El método propuesto descansa en dos variables antropométricas, a partir de las cuales se identifican sujetos con mayor probabilidad de presentar SM; presenta una excelente validez y seguridad. Además, cumple los requisitos ético-legales exigibles (consentimiento informado, confidencialidad, normas de buena práctica, protección de datos).

Los resultados están expuestos de una manera clara, detallada y metódica. En la discusión, el doctorando hace una interpretación objetiva y juiciosa de los resultados y de su aplicabilidad práctica; comparándolos con los de otros trabajos previos y describiendo las limitaciones y fortalezas del estudio.

Las conclusiones son acordes con los objetivos formulados. La bibliografía está actualizada y es suficientemente amplia.

Los resultados derivados del estudio han sido presentados en varios eventos científicos y publicados en revistas.

-Romero-Saldaña M, Fuentes-Jiménez FJ, Vaquero-Abellán M, Álvarez-Fernández C, Molina-Recio G, López-Miranda J. New non-invasive method for early detection of metabolic syndrome in the working population. The European Journal of Cardiovascular Nursing. 2016 aceptado y en prensa. (Q1)

-Romero Saldaña M, Álvarez Fernández C, Vaquero Abellán M, Prieto Ballesteros A. Evolución de la prevalencia de síndrome metabólico en población trabajadora (2001-2013). Revista Enfermería del Trabajo, 2014. N°. 4 (3), págs. 87-94.

-XXV Congreso SAHTA. Ponencia: Nuevos marcadores predictores de síndrome metabólico en población laboral. Córdoba. Noviembre de 2015.

-Jornada técnica sobre actualización en Enfermería del Trabajo. Título de la comunicación oral: Prevalencia de síndrome metabólico y variables predictoras en población trabajadora. Celebrada en el Centro Provincial de Riesgos Laborales de Córdoba perteneciente a la Delegación Provincial de Empleo de la Junta de Andalucía. Córdoba. Abril de 2014.

-XXVII Premio de Investigación de Enfermería Cordobesa al estudio titulado "Nuevo método no invasivo de diagnóstico precoz de síndrome metabólico en población laboral: una propuesta de Enfermería del Trabajo para la prevención de Diabetes Mellitus tipo 2 (Colegio Oficial de Enfermería, diciembre de 2014).

La presente tesis cumple los requisitos formales de calidad y originalidad, mantiene el rigor científico y académico exigible; viene respaldada por comunicaciones científicas y publicaciones, por lo que se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

En Córdoba a 18 de abril de 2016

Firma de los directores

Fdo.: Dr. Francisco J. Fuentes Jiménez

Fdo.: Dr. Manuel Vaquero Abellán

Quien no sabe lo que busca, no ve lo que encuentra.

Claude Bernard

A Lola, Álvaro y Manu. Sois lo que más quiero en la vida.
Gracias por la paciencia que habéis mostrado durante todo este tiempo que
no os he dedicado.

Í N D I C E

| | |
|---|-----|
| 1. SÍNDROME METABÓLICO. | 18 |
| 1.1. Antecedentes históricos. Concepto de Síndrome Metabólico. | 19 |
| 1.2. Etiopatogenia. | 21 |
| 1.3. Diagnóstico. | 30 |
| 1.4. Epidemiología. | 41 |
| 1.5. Antropometría y Síndrome Metabólico. | 45 |
| 1.6. Promoción de la Salud en el Trabajo (PST): Prevención de Enfermedades Cardiovasculares. | 54 |
| 2. HIPÓTES Y OBJETIVOS. | 56 |
| 2.1. Hipótesis de estudio. | 57 |
| 2.2. Objetivos de estudio. | 57 |
| 3. METODOLOGÍA. | 55 |
| 3.1. Diseño de estudio epidemiológicos. Población y muestra. | 56 |
| 3.2. Reclutamiento de sujetos. Consideraciones éticas. | 65 |
| 3.3. Variables de estudio y medición. | 66 |
| 3.4. Criterios de inclusión y exclusión | 66 |
| 3.5. Análisis estadístico | 70 |
| 4. RESULTADOS | 72 |
| 4.1. Evolución del SMet en el periodo 2001-2013 | 73 |
| 4.2. Propuesta de un método no invasivo para la detección precoz de SMeet en población trabajadora | 79 |
| 4.3. Reproducibilidad y validación del método NIM- MetS en una macromuestra de trabajadores de otra comunidad autónoma. | 101 |
| 4.4. Capacidad predictiva del Índice Cintura-Talla en la incidencia de SMet y DM tipo 2 en población trabajadora. | 114 |
| 5. DISCUSIÓN | 133 |
| 6. CONCLUSIONES | 149 |
| 7. RESUMEN - ABSTRACT | 152 |
| 8. REFERENCIAS | 159 |
| 9. ANEXOS | 177 |

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, Dr. D. Francisco José Fuentes Jiménez y Dr. D. Manuel Vaquero Abellán, por aceptar la propuesta de dirigir este proyecto, por todo el celo y atención que han dedicado en estos tres años de tutela y, como no, por las acertadas correcciones y aportaciones efectuadas en aras a mejorar la calidad de esta tesis doctoral.

Al Dr. D. José López Miranda, Jefe de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, por abrirme las puertas de su casa y aceptarme en ella.

A Carlos Álvarez Fernández, por toda la ayuda recibida, por todas las facilidades mostradas y la colaboración ofrecida desde el primer día para que este proyecto pudiera llevarse a cabo.

A mis compañeros de Salud Laboral del Ayuntamiento de Córdoba, Antonio Prieto, Pepe Bravo, María José Domínguez porque su trabajo diario está implícito en cada frase de esta tesis.

A Luis Alonso Barrea y María Jesús Uceros por ver en mí, antes que nadie, que la ciencia era parte inextricable de mi vida.

A Ángel Ríos Castro, por mostrarme el camino de la investigación y no abandonarlo jamás, por sus consejos y cariño recibidos.

A Ramón Gallego Rubio, por su interés y defensa en mis ideas, por estar tan cerca de mí siempre.

A Guillermo Molina Recio, por participar conmigo en tan buenos momentos, por su colaboración en los estudios derivados de esta investigación, por su ayuda fiel y constante, y por su fe perenne en todo cuanto propuse.

A Manolo Vaquero por los veinte y seis años que llevamos trabajando juntos, por todo lo que me has enseñado, académica y biográficamente, por todos los excelentes momentos que hemos compartido repletos de ilusión y amistad. Por que ojalá vengan otros veinte y seis.

A mi padres, por el ejemplo que me han dado y que espero haber reproducido lealmente. A toda mi familia, a los que no están pero que nunca olvidaremos.

PUBLICACIONES, APLICACIONES Y PREMIOS DERIVADOS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

1. Romero-Saldaña M, Álvarez C, Vaquero M, Prieto A. Evolución de la prevalencia de Síndrome Metabólico en población trabajadora (2001-2013). *Enfermería del Trabajo* 2014; 4: 87-94
2. Romero-Saldaña M, Fuentes-Jiménez FJ, Vaquero-Abellán M, Álvarez-Fernández C, Molina-Recio G, López-Miranda J. New non-invasive method for early detection in the working population. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. In press. DOI: 10.1177/1474515115626622
3. Romero-Saldaña M, Fuentes-Jiménez FJ, Vaquero-Abellán M, Álvarez-Fernández C, Molina-Recio G, López-Miranda J. Predictive validity of the Waist-to-Height Ratio in the incidence of Metabolic Syndrome and Diabetes. A longitudinal study in a Mediterranean cohort of workers. Enviado a "European Journal of Cardiovascular Nursing" el día 19/03/2016. Estado actual: En revisión.
4. Romero-Saldaña M, Bennasar-Veny M, Fuentes-Jiménez FJ, López-González AA, Vaquero-Abellán M, Aguiló-Pons A, Álvarez-Fernández C, De Pedro Gómez JA, Molina-Recio G, Pericás-Beltrán J. Reproducibility and validity of a non-invasive method for early detection of metabolic syndrome in working population
Enviado a "Plos One" el 10 de mayo de 2016.
5. Premio de investigación de Enfermería otorgado por el Iltre. Colegio Oficial de Enfermería de Córdoba.2014. Título "Nuevo método no invasivo de diagnóstico precoz de Síndrome Metabólico en población laboral: Una propuesta de Enfermería del Trabajo para la prevención de Diabetes Mellitus tipo 2".

6. Webapp NIM-MetS. Nuevo método no invasivo para la detección temprana del síndrome metabólico en la población trabajadora.

Autores: Manuel Romero Saldaña, José Checa Claudel, Manuel Vaquero Abellán, Francisco Fuentes Jiménez, Carlos Álvarez Fernández, Guillermo Molina Recio, José López Miranda

Inscrito en el Registro de la Propiedad Intelectual de Andalucía Nº CO-114-16

LISTADO DE ACRÓNIMOS

- AACE. American Association Clinic Endocrinology
- ABC. Área Bajo la Curva.
- ADA. American Diabetes Association
- AGL. Ácidos Grasos Libres.
- AHA. American Heart Association.
- CC. Circunferencia de cintura.
- CHAID. Chi-square Authomatic Interaction Detection
- DI. Densidad de Incidencia.
- DM. Diabetes mellitus.
- ECV. Enfermedad/es cardiovascular/es
- EGIR. European Group for the Study of Insulin Resistance
- FAE. Fracción Atribuible en Expuestos.
- FNT. Factor de Necrosis Tumoral
- HOMA. Homeostasis Model Assessment.
- HR. Hazard Ratio.
- HTA. Hipertensión Arterial.
- IAP-PAI. Inhibidor del activador del plasminógeno.
- ICC. Índice Cintura-Cadera
- ICadT. Índice Cadera-Talla
- ICT. Índice Cintura-Talla
- IDF. International Diabetes Federation
- IL. Interleuquina.
- IMC. Índice de Masa Corporal.

NCEP-ATPIII. National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III.

NHLBI. National Heart, Lung and Blood Institute.

NIM-MetS. Non invasive method for early detection of Metabolic Syndrome

OMS. Organización Mundial de la Salud

OR. Odds Ratio

PG. Peso Graso.

PREDIMED. Prevención con Dieta Mediterránea.

PST. Promoción de la Salud en el Trabajo.

RAE. Riesgo Atribuible en Expuestos.

RCV. Riesgo Cardiovascular

RI. Resistencia a la insulina.

ROC. Receiver Operator Characteristic

RR. Riesgo Relativo

SMet. Síndrome Metabólico

TG. Triglicéridos.

VLDL. Very Low Density Lipoprotein

LISTADO DE TABLAS

| Título y número de tabla | Pág. |
|---|-------------|
| Tabla 1. Cronología del desarrollo histórico del concepto de Síndrome Metabólico. | 21 |
| Tabla 2. Manifestaciones metabólicas derivadas de la RI. | 25 |
| Tabla 3. Genes conocidos que se encuentran asociados a insulina, obesidad y disfunción de las células beta. | 28 |
| Tabla 4. Casos de obesidad humana debidos a mutaciones puntuales. | 28 |
| Tabla 5. Recomendaciones dietéticas para una alimentación equilibrada. | 30 |
| Tabla 6. Criterios diagnósticos de SMet propuestos por la OMS. | 33 |
| Tabla 7. Criterios diagnósticos de SMet propuestos por EGIR. | 34 |
| Tabla 8. Criterios diagnósticos de SMet propuestos por NCEP-ATP III. | 35 |
| Tabla 9. Criterios diagnósticos de SMet propuestos por AACE. | 36 |
| Tabla 10. Criterios diagnósticos de SMet propuestos por IDF. | 37 |
| Tabla 11. Valores específicos de CC según región/etnia (IDF, 2006). | 38 |
| Tabla 12. Criterios consensuados para definición armonizada de SMet (2009). | 39 |
| Tabla 13. Circunferencia de cintura (criterios armonizados) según región/etnia. | 39 |
| Tabla 14. Criterios SEEDO para la clasificación de la obesidad según el IMC. | 46 |
| Tabla 15. Valores límite de IAC para hombres y mujeres, según Gallagher | 52 |
| Tabla 16. Estudios epidemiológicos, población y muestra. | 65 |
| Tabla 17. Prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular. | 73 |
| Tabla 18. Prevalencia de SMet en estudio inicial (2001). | 74 |
| Tabla 19. Prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular. | 75 |
| Tabla 20. Prevalencia de SMet en estudio final (2013). | 76 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 21. Tendencia del SMet y prevalencia de las principales variables independientes de riesgo cardiovascular. Periodo 2001-2013 | 78 |
| Tabla 22. Características de la muestra según género y grupos de edad | 79 |
| Tabla 23. Características de la muestra según Síndrome Metabólico (SM) y regresión logística (cruda y ajustada). | 81 |
| Tabla 24. Prevalencia y número de componentes de SMet según edad y género. | 82 |
| Tabla 25. Prevalencia de SMet según grupo laboral. | 84 |
| Tabla 26. Área bajo la curva, puntos de corte, sensibilidad, especificidad e índice de Youden para cada variable antropométrica. | 86 |
| Tabla 27. Comparación de tres modelos predictivos de SMet a partir de variables antropométricas. | 88 |
| Tabla 28. Sensibilidad, Especificidad e Índice de Validez para los modelos predictivos de SMet. | 89 |
| Tabla 29. NIM-MetS. Indicadores de eficacia, seguridad y predicción. | 96 |
| Tabla 30. Criterios de clasificación de NIM-MetS. Probabilidad de desarrollo de SMet según el nuevo método (algoritmo de clasificación). | 97 |
| Tabla 31. Validación de NIM-Mets. Estudio de pruebas diagnósticas | 98 |
| Tabla 32. Características de la macromuestra de trabajadores (Islas Baleraes) | 102 |
| Tabla 33. Estudio de pruebas diagnósticas de NIM-MetS frente a NCEP-ATPIII | 103 |
| Tabla 34. Área bajo la curva y valores de corte para ICT según edad y género | 104 |
| Tabla 35. Área bajo la curva, valores de corte e indicadores de validez para variables antropométricas. | 107 |
| Tabla 36. Regresión Logística univariante (OR cruda) y multivariante (OR ajustada) | 108 |
| Tabla 37. Probabilidades de SMet (%) para nodos 3, 4, 5 y 6 en árboles de decisión según valores de corte de ICT y TA. | 110 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 38. Comparación de los índices de seguridad entre NIM-MetS (Córdoba) and NIM-MetS corregido (Islas Baleares) | 113 |
| Tabla 39. Características de la muestra basal según grupos expuesto y no expuesto. | 115 |
| Tabla 40. Prevalencia de FRCV en la muestra basal según exposición. | 116 |
| Tabla 41. Incidencia de SMet y DM tipo 2 según género y grupos de edad (cuartiles) | 118 |
| Tabla 42. Incidencia de SMet y DM tipo 2 según índices antropométricos | 119 |
| Tabla 43. Incidencia de SMet y DM tipo 2 según variables analíticas y componentes de SMet | 120 |
| Tabla 44. Regresión logística múltiple. OR ajustada por variables antropométricas. Muestra basal | 122 |
| Tabla 45. Capacidad predictiva (Área bajo la curva) para los indicadores antropométricos en la incidencia de Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus tipo 2. Muestra basal. | 125 |
| Tabla 46. Valores de corte e indicadores de seguridad, validez y predicción para las variables antropométricas en la incidencia de Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus tipo 2. Muestra basal. | 126 |
| Tabla 47. Regresión de Cox en la incidencia de SMet. Variables de persona y estilos de vida. | 128 |
| Tabla 48. Probabilidades de transición entre estados de SMet obtenidos en el estudio longitudinal a 10 años. Datos expresados en porcentajes. Muestra basal (n= 630 trabajadores) | 131 |
| Tabla 49. Probabilidades de transición entre estados de SMet obtenidos en el estudio longitudinal a 20 años. Datos expresados en porcentajes. Muestra basal (n= 630 trabajadores) | 132 |

LISTADO DE FIGURAS

| Título y número de Figura | Pág. |
|---|-------------|
| Figura 1. Acción endocrina del tejido adiposo blanco. | 24 |
| Figura 2. Medición de la circunferencia de cintura. | 47 |
| Figura 3. Representación del ICT y franjas de riesgo. | 51 |
| Figura 4. Fórmula para el cálculo de IAC o BAI | 52 |
| Figura 5. Fórmula para el cálculo de ABSI | 53 |
| Figura 6. Estados de basales y finales en la elaboración de cadenas de Markov | 64 |
| Figura 7. Evolución del SMet 2001-2013. Prevalencias expresadas en porcentajes. | 77 |
| Figura 8. Distribución de los puestos de trabajo en la muestra. | 80 |
| Figura 9. Evolución de la prevalencia de SMet con la edad. | 83 |
| Figura 10. Prevalencia de los componentes de SMet según género. Datos expresados en porcentajes. | 84 |
| Figura 11. Curvas ROC para covariables antropométricas | 85 |
| Figura 12. Árbol de clasificación nº1 (ICT, HTA, %PG). Sin variables forzadas. | 91 |
| Figura 13. Árbol de clasificación Nº 2 (ICT, %PG, HTA). Variable forzada para entrar en modelo: %PG | 92 |
| Figura 14. Árbol de clasificación Nº 3 (ICT, HTA, %PG). Variable forzada: HTA. | 93 |
| Figura 15. Árbol de clasificación Nº 3 (ICT, %PG). | 94 |
| Figura 16. Árbol de clasificación Nº 4 (%PG, HTA) | 95 |
| Figura 17. Webapp NIM-MetS. Página de inicio. | 99 |
| Figura 18. Webapp NIM-MetS. Representación de la probabilidad de SMet según variables introducidas. | 100 |
| Figura 19. Valores de corte para ICT según género y grupos de edad. | 105 |
| Figura 20. Curvas ROC para variables antropométricas | 106 |

| | |
|--|-----|
| Figura 21. Obtención del punto de corte definitivo para el ICT. | 111 |
| Figura 22. Árbol de decisión definitivo: NIM-MetS corregido | 112 |
| Figura 23. Gradiente de riesgo para SMet en población trabajadora basado en NIM-MetS corregido. | 113 |
| Figura 24. Diagrama de flujo de participantes en el estudio de cohortes. | 114 |
| Figura 25. Curvas ROC para indicadores de obesidad central y SMet. Datos referentes a la muestra basal | 123 |
| Figura 26. Curvas ROC para indicadores de obesidad central y DM tipo 2. Datos referentes a la muestra basal. | 124 |

capítulo

1

SÍNDROME METABÓLICO

1. Síndrome metabólico.

1.1. Antecedentes históricos. Concepto de Síndrome Metabólico.

La asociación entre la obesidad visceral y los trastornos cardiovasculares tienen un origen documentado de más de dos siglos y medio de antigüedad. G.B. Morgagni, describió en el s. XVII la relación existente entre obesidad, hipertensión arterial, hiperuricemia, etc.¹

Ya en 1923, S. Kyilin publicó un trabajo titulado "Síndrome de hipertensión, hiperglucemia e hiperuricemia" focalizando la atención en un grupo de personas que no sólo presentaban la tensión arterial elevada, sino que además se acompañaba de intolerancia a la glucosa o diabetes y otras alteraciones metabólicas². Kilyn apuntaba a un posible origen común en el desarrollo de estas patologías, y llegó a relacionar a estos factores de riesgo cardiovascular con patología coronaria.

Posteriormente, en 1927, Gregorio Marañón empleó el término prediabetes y orientaba, con acierto, su hipótesis sobre la etiopatogenia de lo que más adelante se llamaría Síndrome Metabólico.³

En la mitad del s. XX, J. Vague demostró que las personas con obesidad, estaban predispuestas a padecer en el futuro diabetes, arteriosclerosis, afectación de la glándula tiroides, litiasis renal, etc.⁴ Además, Vague diferenció una distribución de la grasa corporal en hombres, a la que denominó obesidad androide o masculina, de la que presentaban las mujeres, u obesidad ginecoide. La primera, se caracterizaba por la acumulación de tejido graso a nivel del tronco, mientras que para la segunda, el tejido adiposo quedaba más circunscrito a nivel de las caderas y muslos.

En 1967, el grupo de P. Avogaro y colaboradores, demostraron cómo una dieta baja en calorías e hidratos de carbono conseguía mejorar la clínica y los valores analíticos en personas con obesidad, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.⁵

Sería en los años 70 y 80 cuando las investigaciones apuntaron a que junto a estas alteraciones metabólicas, antropométricas y cardiovasculares, se hallaba un estado de hiperinsulinismo más o menos mantenido. En 1988, Gerald M. Reaven durante la conferencia Banting, expuso el concepto de

constelación de alteraciones metabólicas ligadas en común a una resistencia insulínica como componente fundamental, denominando a este cuadro "Síndrome X".⁶

Reaven, propuso varias consecuencias de la resistencia a la insulina, todas ellas asociadas, estrechamente, a patología coronaria y cardíaca. Los componentes originales del Síndrome X de Reaven fueron:

- Resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina.
- Intolerancia a la glucosa.
- Hiperinsulinemia.
- Aumento de triglicéridos en las VLDL.
- Disminución del colesterol tipo HDL.
- Hipertensión arterial.

Sin embargo, Reaven no vinculó este síndrome al sobrepeso, lo que originó una gran controversia. Con el tiempo, el consenso científico propuso la obesidad abdominal como el eje central del fenotipo metabólico actualmente conocido como Síndrome Metabólico.

En 1989, M.N. Kaplan lo denominó "El cuarteto mortal" y estableció que sus componentes serían la obesidad troncal, la intolerancia a la glucosa, la hipertensión arterial y la hipertrigliceridemia⁷.

Posteriormente, en 1991 DeFronzo y Ferrannini⁸ emplearon la denominación "Síndrome de Resistencia a la insulina", subrayando la importancia de la triada: alteraciones del musculo esquelético, hígado y células beta pancreáticas en la etiología de la diabetes tipo 2. A partir de este momento, algunos autores han preferido designarlo como Síndrome Plurimetabólico, Cardiometabólico, etc., debido a la relación existente entre estos factores de riesgo cardiovascular y el estado metabólico.

Por último, en 1999 la Organización Mundial de la Salud (OMS) acepta la denominación de Síndrome Metabólico y lo define como "un conjunto de factores de riesgo cardiovascular representado por obesidad central, dislipidemias, anormalidades en el metabolismo de la glucosa e hipertensión arterial (HTA), estrechamente asociado a la resistencia a la insulina, Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (ECV)⁹.

Tabla 1. Principales investigadores en el desarrollo histórico del concepto de Síndrome Metabólico.

| Investigador/es | Periodo Año | Aportación científica |
|-------------------------|----------------|---|
| Morgagni | S. XVII | Relación entre obesidad, hipertensión e hiperuricemia |
| Kylin | 1923 | Síndrome de hipertensión, hiperglucemia e hiperuricemia |
| Marañón | 1927 | Acuñó el término prediabetes |
| Vague | 1947 | Distribución grasa corporal fenotipo ginecoide y androide |
| Avogaro y cols. | 1967 | La dieta baja en calorías e hidratos de carbono mejora la clínica |
| Reaven | 1988 | Síndrome X |
| Kaplan | 1989 | Cuarteto Mortal |
| DeFronzo y cols. | 1991 | Síndrome de resistencia a la insulina |
| OMS | 1999 | Definición de Síndrome Metabólico |

1.2. Etiopatogenia del SMet.

En la actualidad sigue existiendo controversia sobre la causalidad del SMet y la mayoría de los estudios gravitan sobre tres ejes: la obesidad central, la resistencia a la insulina y factores genéticos y/o ambientales que individualmente predisponen o precipitan la presencia de SMet¹⁰.

1.2.1. Obesidad central.

La obesidad central está definida por la acumulación excesiva de tejido adiposo a nivel subcutáneo abdominal y visceral. El tejido adiposo es uno de los principales depósitos de reserva energética para el organismo. Este tejido tiene la capacidad de acumular grasa cuando el aporte energético es excesivo, y de catabolizarla cuando el organismo requiere energía (mecanismos de lipogénesis y lipólisis). Estos depósitos se encuentran a nivel dérmico, subcutáneo, e intraabdominal o visceral (mediastínico, mesentérico, renal, etc.).

Se pueden diferenciar dos grandes tipos de tejido adiposo: el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo pardo o marrón. Sus diferencias no se basan únicamente en la coloración, sino también en la morfología, distribución, genes y función¹¹.

El **tejido adiposo marrón**, descrito por primera vez por Galés en 1670, está formado por adipocitos multiloculares (presencia de multitud de gotas lipídicas en el citoplasma) y por una gran cantidad de mitocondrias, que le dan su aspecto pardo. En el adulto supone el 1% de la masa corporal. Este tejido adiposo participa en la regulación del metabolismo y en la termogénesis. Se halla localizado en zonas centrales e internas y su misión es la de generar calor para calentar la sangre que irriga los órganos vitales: región axilar, subescapular, interescapular, intercostal, cervical, e inguinal.

El **tejido adiposo blanco** se forma a partir del tercer trimestre del embarazo y ya desde el primer año de vida, la expansión y desarrollo es continuo e ininterrumpido. Posee una gran capacidad para almacenar triglicéridos (TG). A diferencia del tejido graso pardo, está formado por adipocitos uniloculares (cada célula contiene una sola gota grande de aceite) con contenido en mitocondrias. Su principal misión es regular la ingesta de energía y la distribución de la misma a otros tejidos durante el metabolismo. Pero además de su propiedad como almacén o depósito de energía, el tejido adiposo es un órgano con actividad endocrina, paracrina y autacoide, ya que secreta una variedad de proteínas (citoquinas, quemoquinas, etc.) que tienen funciones críticas y múltiples en la regulación del ingreso y del gasto de energía, en el metabolismo de hidratos de carbono y de lípidos, influyen sobre

la homeostasis vascular e incluso en actividades reproductivas e inmunológicas.

Se ha denominado adipoquina a toda proteína que sintetiza y segrega el adipocito. Se han reconocido citoquinas aumentadas en la obesidad vinculadas con la inflamación (FNT- α , IL-1b, IL-6, IL-8, factor de crecimiento neuronal) y con la respuesta de fase aguda (Inhibidor del Activador del Plasminógeno-1 o PAI-1, haptoglobulinas), adipocitoquinas que intervienen en la regulación del peso corporal (leptina, adiponectina, etc.), resistina, etc. Esto ha llevado a que algunos investigadores caractericen a la obesidad como un estado crónico de inflamación de grado leve y ligado con la RI¹².

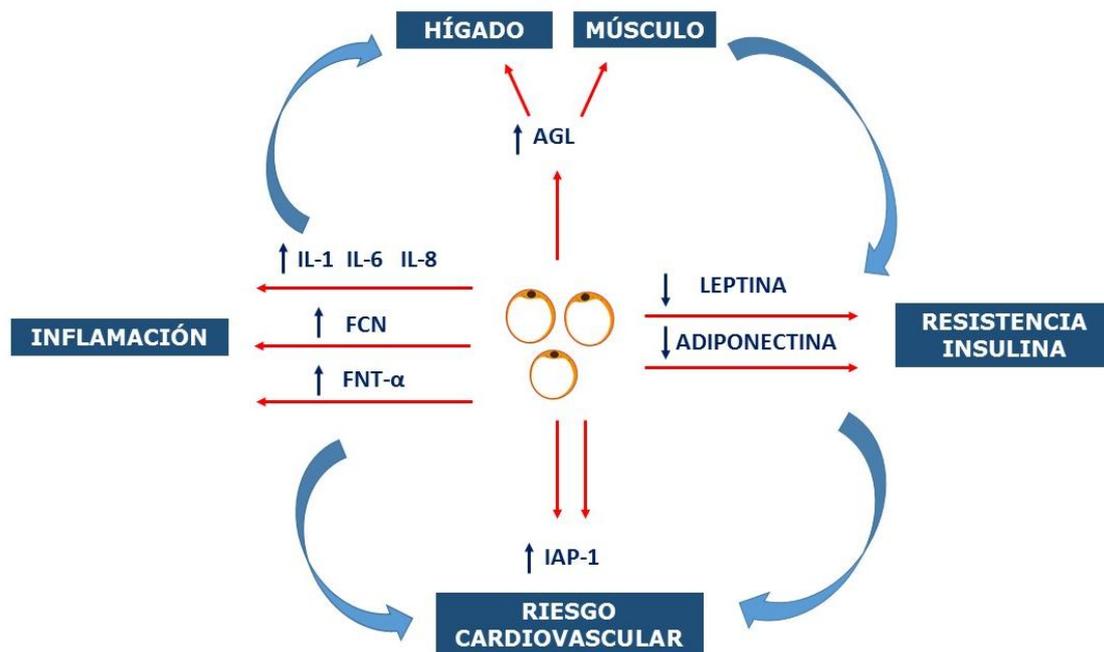
El tejido adiposo se encuentra ampliamente distribuido en el cuerpo, diferenciándose dos grandes compartimientos: subcutáneo y visceral.

El tejido adiposo subcutáneo abdominal se localiza justo por debajo de la piel y constituye el 80% de la grasa corporal total. En el segmento inferior corporal, los depósitos son principalmente subcutáneos, sobre todo en región femoral y glútea.

La grasa visceral está situada en el interior de las cavidades corporales, envolviendo órganos, sobre todo abdominales, y está compuesta por la grasa mesentérica y la grasa de los epiplones, representando aproximadamente el 20% de la grasa corporal total en el hombre y el 6% en la mujer.

En contraste a los adipocitos subcutáneos, las células periviscerales muestran una alta capacidad de lipólisis y son muy sensibles a las hormonas que movilizan grasas, pero responden escasamente a la actividad antilipolítica de la insulina. Los adipocitos viscerales agrandados inundan a la circulación portal con ácidos grasos libres (AGL) o no esterificados, en momentos metabólicamente inapropiados, cuando en realidad los AGL deberían ser oxidados. Exponen así a los tejidos no adiposos a un exceso de grasas. Esto conduce a la acumulación ectópica de TG en músculo e hígado lo que provoca RI en ambos sistemas (hepático y muscular), y sobre la célula β pancreática a la que altera funcionalmente. A esto se conoce como la hipótesis portal en la RI provocada por la acumulación ectópica de grasa.

Figura 1. Acción endocrina del tejido adiposo blanco.



1.2.2. Resistencia a la insulina (RI).

Se define como una disminución en la capacidad funcional de la insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucemia, provocando a medio plazo un aumento de la insulina basal e hiperglucemia. Fue descrita por primera vez por Himsworth (1936)¹³.

El principal contribuyente al desarrollo de RI es el exceso de AGI circulantes, que se derivan bien de las reservas de TG del tejido adiposo o bien de la lipólisis de lipoproteínas (VLDL) ricas en TG en los tejidos. Al desarrollarse la RI, aumenta la liberación de AGI en el tejido adiposo que, a su vez, inhiben los efectos antilipolíticos en la insulina.

Por otra parte, los AGI afectan los tejidos sensibles a la insulina alterando la regulación del metabolismo glucídico. A nivel muscular modifican la acción de las proteínas quinasas. En el hígado, se ha comprobado que provocan defectos en los receptores estimulados por insulina y aumentan la producción hepática de glucosa.

Como consecuencia de la RI en los diferentes tejidos o de la hiperinsulinemia compensadora, se provoca un incremento en la probabilidad de sufrir mayores alteraciones metabólicas.

Tabla 2. Manifestaciones metabólicas derivadas de la RI.

| Sistema afectado | Manifestación |
|-------------------------------|---|
| Metabolismo glucídico | Glucemia basal alterada Intolerancia a la glucosa DM tipo 2 |
| Metabolismo lipídico | Hipertrigliceridemia Colesterol HDL bajo Disminución del tamaño de Colesterol LDL Hipertrigliceridemia postprandial |
| Endotelio vascular | Elevada adhesión de células mononucleares y concentración de moléculas de adhesión Disminución de la vasodilatación endotelial |
| Coagulación sanguínea | Aumento PAI-1 Hiperfibrinogenemia |
| Hemodinámica | Aumento de la acción del SN Simpático Aumento de la retención renal de Na ⁺ |
| Respuesta inflamatoria | Aumento de la PCR ultrasensible Leucocitosis |
| Ácido úrico | Hiperuricemia |
| Ovarios | Síndrome del Ovario Poliquístico |
| Piel | Acantosis nigricans |
| Hígado | Enfermedad grasa no alcohólica del hígado |
| Tumores | Cáncer de mama, colon, endometrio. |
| Pulmón | Síndrome de Apnea del Sueño |

La RI se puede cuantificar por medios directos o indirectos. Los directos como el método clamp (técnica del pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico), o el modelo de mínimo de Bergman (test de intolerancia

endovenosa de glucosa con muestreo repetitivo), requieren la toma de múltiples muestras sanguíneas, y en consecuencia, son cruentos, costosos y difíciles de aplicar en la práctica clínica y sobre todo, en poblaciones grandes. Por este motivo, los métodos indirectos tienen una gran acogida en la investigación, destacando el valor plasmático basal de insulina y el método HOMA (Homeostasis Model Assessment)¹⁴.

El método HOMA es un conjunto de ecuaciones que representa el sistema de retroalimentación de la regulación de la glucemia después de un ayuno prolongado. Fue validado utilizando el clamp euglucémico – hiperinsulinémico, como un método de medición de sensibilidad a la insulina¹⁵. HOMA es una herramienta precisa para la cuantificación de la función de la célula beta y la sensibilidad insulínica de los tejidos periféricos. Su bajo coste y sensibilidad apoyan su aplicabilidad en estudios de grandes poblaciones.

1.2.3. Factores genéticos y medio ambientales.

1.2.3.1. Factores genéticos.

El aumento de las tasas de obesidad en todos los países del mundo, con independencia de su desarrollo económico, tecnológico o sanitario ha propiciado que los científicos lleguen a sospechar que la obesidad presenta factores causales comunes y, como consecuencia de ello, nace la teoría del genotipo ahorrador.

Según la misma, el genoma humano habría evolucionado durante cientos de miles de años para seleccionar un paquete de genes capaces de mantener un sistema metabólico que proporcionara una adecuada reserva de glucógeno muscular y TG en el tejido adiposo¹⁶. De esta manera, el ser humano podía garantizar su supervivencia en periodos más o menos prolongados de hambruna causados por epidemias, sequías, catástrofes, etc. Esto significa, que aquellos ciclos de actividad-alimentación-reposo-ayuno tuvieron consecuencias en el modelo metabólico, modificándose la expresión genética y heredándose dichos genes en la descendencia.

Este acervo genético, inalterado desde hace al menos 10.000 años, fue efectivo en unas condiciones de vida primitivas caracterizadas por la elevada actividad física y por la baja ingesta calórica, pero resulta ineficiente en el

escenario actual, donde el ser humano se ha convertido en una especie sedentaria y, salvo en países subdesarrollados, sobreexpuesto a una alimentación hipercalórica, poco variada y perniciosa para su salud. De esta forma, el hombre actual se encuentra con una genética que favorece el ahorro energético y el acúmulo de reservas grasas, en un medio ambiente que lo impulsa a una alimentación excesiva y a un acusado y creciente sedentarismo; es decir, un medio ambiente "tóxico" para el que no hay adaptación genética, y que tiene como lamentable consecuencia, promover afecciones causantes, principalmente, de morbilidad y mortalidad cardiovascular: obesidad, hipertensión, dislipidemias, diabetes, SMet, etc.¹⁰

Los estudios prospectivos llevados a cabo con gemelos, segregación familiar y herencia genética, respaldan la existencia de una base genética del síndrome metabólico; y existen estudios que han determinado los rasgos del síndrome que pueden explicarse mediante factores genéticos (hereditabilidad)¹⁷. De dichos componentes, el colesterol HDL ha mostrado tener la máxima hereditabilidad estimada (entre un 50% y un 60%), mientras que la presión sistólica muestra la mínima (entre un 6% y un 18%). Aunque la hereditabilidad de cada uno de los componentes por separado varía de una población a otra, se ha visto una influencia genética subyacente en todos los componentes y, posiblemente, en su aparición simultánea.

Se conoce un número importante de genes que interaccionan con el ambiente y que son capaces de producir SMet, en especial en los fenotipos asociados con obesidad y diabetes. Sabemos, desde hace tiempo, que los genes responsables de obesidad y RI interaccionan con factores ambientales (aumento de ingesta de grasa o aumento de calorías de la dieta, descenso en actividad física, etc.) dando lugar al desarrollo de obesidad y RI. Este hecho produce un aumento de las demandas secretoras de insulina^{18,19}.

Tabla 3. Genes conocidos que se encuentran asociados a insulina, obesidad y disfunción de las células beta.

| Obesidad y RI | Disfunción y crecimiento de la célula Beta |
|----------------------|---|
| Receptor 4 MC | Gen de la glucocinasa |
| PC-1 POMC | HNF-1 α |
| PPAR- γ | HNF-4 α |
| Receptor de insulina | HNF-1 β |
| Leptina | Kir6.2 |
| | Neuro D |

MC: Melancortina PC-1: Proconvertasa 1 (PC-1) POMC: Proopiomelanocortina
 PPAR- γ : receptor activado por proliferador de peroxisomas
 HNF: Factores nucleares del Hepatocito

Tabla 4. Casos de obesidad humana debidos a mutaciones puntuales

| Gen candidato | Producto | Localización cromosoma |
|----------------------|---|-------------------------------|
| LEP | Leptina | 7q31.3 |
| LEPR | Receptor de leptina | 1p31 |
| POMC | Proopiomelanocortina | 2p23.3 |
| PCSK1 | Prohormona convertasa-1 | 5q15-q21 |
| PCSK1 | Receptor 1 CRH | 17q12-q22 |
| CRHR2 | Receptor-2 de CRH | 7p14.3 |
| MCR3 | Receptor-3 de melanocortina | 20q13.2-q13.3 |
| MCR4 | Receptor-4 de melanocortina | 18q22 |
| GPR24 | G-protein-coupled receptor 24 (receptor 1 de la hormona concentradora de melanina) | 22q13.2 |
| SIM1 | Single minded homologue-1 | 6q16.3-q21 |
| NTRK2 | Receptor 2 de tirosín-quinasa neurotrófica | 9q22.1 |

Fuente: SEEDO. 2007

Sin embargo, las formas más comunes de obesidad y sobrepeso no responden a estos genes. Estudios llevados a cabo en los últimos años en familias con fenotipo de obesidad durante la infancia o edad adulta han demostrado que hay una gran cantidad de polimorfismos localizados en genes y regiones candidatas implicadas en una susceptibilidad individual a ganancia de peso.

La influencia de los factores genéticos y ambientales se puede observar en algunos trabajos basados en estudios poblacionales, en los que los pacientes con SMet, comparados con los controles, tenían historia familiar de HTA ambos padres con una frecuencia 1,9 veces superior con datos ajustados por IMC, índice cintura/cadera, edad, género y raza²⁰.

Resulta interesante la conclusión de que cuanto más componentes del SMet presentan los padres, mayor es la prevalencia de SMet en su descendencia²¹.

1.2.3.2. Factores medioambientales: estilos de vida²².

Actualmente, los estilos de vida saludable (actividad física moderada, alimentación equilibrada y ausencia de hábitos tóxicos) constituyen la base en la prevención de las ECV y de gran número de enfermedades crónicas y oncológicas²³⁻²⁵.

A continuación se exponen las principales consideraciones sobre los estilos de vida que favorecen la prevención primaria de SMet:

a) Alimentación equilibrada.

Durante las últimas décadas ha aumentado la evidencia científica del beneficio cardiovascular de las dietas equilibradas, cardiosaludables, como por ejemplo, la dieta mediterránea. Este beneficio se concreta en la mejoría del perfil lipídico sanguíneo, especialmente colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y triglicéridos, la disminución del riesgo de trombosis (descenso del fibrinógeno, aumento de la fibrinólisis, disminución de la agregación plaquetaria), la mejoría de la función endotelial y de la resistencia a la insulina, la reducción de la homocisteína plasmática y el descenso de la irritabilidad ventricular²⁶⁻²⁸. También parece probada la reducción, mediante

esta dieta, de los marcadores inflamatorios (factor de necrosis tumoral [TNF], interleucinas) y una probabilidad del 20% menor de presentar SMet^{29,30}.

La alimentación equilibrada, cardiosaludable, se caracteriza por ser rica en verduras y frutas frescas, legumbres y cereales integrales, pescado, frutos secos, productos lácteos descremados y emplear el aceite de oliva como principal grasa en la alimentación y cocinado de alimentos. La dieta tradicional mediterránea, ha demostrado su beneficio en la reducción de la mortalidad general, en la prevención de trastornos metabólicos relacionados con la obesidad, así como en la prevención de la cardiopatía isquémica y de varios tipos de cáncer.^{26,31-33}

Tabla 5. Recomendaciones dietéticas para una alimentación equilibrada.

| Principio inmediato/componente | Cantidad diaria recomendada (sobre calorías totales) |
|---------------------------------------|---|
| Grasas totales | 25%-35% |
| Saturadas | < 7% |
| Monoinsaturadas | > 15-20% |
| Poliinsaturadas | > 10% |
| Hidratos de carbono | 55-60% |
| Fibra dietética | 15-20% |
| Proteínas | 15% |
| Colesterol | 200 mg/día |
| Sodio | 6 g/día de ClNa |
| Alcohol | Consumo moderado |

Los hidratos de carbono tendrán una proporción del 55-60% de las calorías totales, de los cuales el 45-50% se consumirán en forma de hidratos de carbono complejos (almidón) y azúcares contenidos en las frutas naturales y en los vegetales.

Las proteínas deberán aportar el 15-20% de las calorías. Se recomienda la ingesta de proteínas vegetales, el pescado rico en ácidos grasos poliinsaturados y la leche y sus derivados descremados.

En cuanto a las grasas, no deben suponer más de un 30-35% del aporte calórico, de las cuales: saturadas (< 7%), monoinsaturadas (15-20%) y poliinsaturadas (>10%), y menos de 200 mg/día de colesterol.

El consumo de fibra al día debe estar entre 20 y 30 g, y no exceder de un consumo moderado de alcohol.

Panagiotakos y cols.³⁰ en un estudio transversal, observaron que los individuos con mayor adherencia a la dieta mediterránea presentaban un 20% menos de riesgo para desarrollar SMet, incluso ajustando por edad, género, actividad física, perfil lipídico y tensión arterial. Estos resultados han sido confirmados posteriormente sobre un grupo de 870 adultos de la cohorte PREDIMED, en donde se observó que aquellos sujetos que se encontraban en el quintil más alto de adherencia a la dieta mediterránea mostraban un 60% menos de riesgo de presentar SMet en comparación a aquellos con la menor adscripción a este tipo de dieta³⁴.

b) Actividad física.

El sedentarismo es considerado como uno de los estilos de vida más implicados en la aparición de múltiples enfermedades y, en concreto, de la ECV³⁵. El informe redactado sobre salud mundial de la OMS en el 2002 señala el sedentarismo como responsable del 1% de la carga total de enfermedad³⁶ y la establece como la octava causa de muerte en el mundo³⁷.

Existen diversos estudios que han evidenciado la relación entre la actividad física aeróbica y la mejora en los factores de riesgo cardiovascular, entre ellos los componentes del SMet³⁸, al mejorar sobre todo, la resistencia a la insulina.

Por tanto, un programa de actividad física moderada, como el ejercicio aeróbico (caminar, ciclismo, nadar, correr, etc.) que sea realizado de forma regular, a largo plazo, de intensidad moderada, etc., tiene un efecto favorable sobre la reducción de peso y la distribución de la grasa corporal^{39,40}, produce un descenso de las cifras de presión arterial⁴¹, mejora el perfil lipídico como el aumento del C-HDL, consigue la reducción de los TG y C-LDL en sangre⁴², aumenta la sensibilidad a la insulina⁴³, y finalmente, disminuyen los parámetros de inflamación como la proteína C reactiva, el fibrinógeno plasmático, los leucocitos, etc.⁴⁴

1.3. Diagnóstico.

Para diagnosticar el SMet deben agruparse determinados factores de riesgo que propenden al desarrollo de complicaciones cardiovasculares, y que reconocen como nexos patogénicos la presencia de insulinoresistencia/hiperinsulinismo.

Actualmente, existen diferentes guías clínicas elaboradas por sociedades científicas y organismos internacionales que comparten en común los componentes esenciales del SMet: obesidad, alteración metabólica de glucosa y lípidos, e hipertensión arterial⁴⁵. Las principales guías de definición o diagnóstico de SMet son:

a) Criterios diagnósticos de la OMS.

La definición de la OMS sobre SMet fue dada en 1999, dentro del informe "Definición, diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus y sus complicaciones"⁹. Un aspecto central en esta definición era la descripción biológica y fisiológica de la resistencia a la insulina. Sin embargo, más tarde se identificaron varias limitaciones a esta definición, siendo la más importante la referida a la necesidad de la técnica de pinzamiento euglicémico para determinar la sensibilidad a la insulina. Esta complicada técnica provocó que fuera casi imposible usar esta definición en la práctica clínica y epidemiológica.

Tabla 6. Criterios diagnósticos de SMet propuestos por la OMS (1999).

| Componente | Definición o características |
|--------------------------|---|
| Glucemia | Diabetes Alteración de la tolerancia a la glucosa Glucemia basal alterada Resistencia frente a la insulina (La persona debe presentar alguna de las anteriores características) |
| Obesidad | IMC > 30 Kg/m ² o bien, ICC > 0,9 (hombres) o ICC > 0,85 (mujeres) |
| Dislipidemia | TG ≥ 150 mg/dL o bien, C-HDL < 50 mg/dL (mujeres) C-HDL < 40 mg/dL (hombres) |
| Presión sanguínea | TA ≥ 140/90 mmHg o tratamiento farmacológico |
| Microalbuminuria | Excreción de albúmina ≥ 20 µg/min |

Para que una persona sea diagnosticada de SMet debe presentar alteración en el metabolismo de la glucosa y, al menos, dos o más de los restantes componentes. Es la única definición de SMet que emplea la microalbuminuria como criterio diagnóstico.

b) Criterios diagnósticos del Grupo Europeo de Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR).

Fueron propuestos por primera vez en 1999 y modificados más tarde en 2002. Considera que la causa responsable del SMet es la RI, por tanto, mantiene este criterio como requisito indispensable para el diagnóstico⁴⁶. Este grupo limita el uso de la definición de SMet a los casos en que se pudiera cuantificar la RI, de manera sencilla y fiable. En consecuencia, los pacientes

diabéticos fueron excluidos de esta definición, dado que la disfunción de las células beta que caracteriza a la DM tipo 2 hace que las estimaciones de la sensibilidad a la insulina carezcan de fiabilidad.

Por otra parte, esta definición introdujo la circunferencia de la cintura como medida de la adiposidad abdominal.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de SMet propuestos por EGIR (2002).

| Componente | Definición o características |
|--------------------------|--|
| Hiperinsulinemia | Percentil > 75 |
| Glucemia | Glucemia basal \geq 110 mg/dL (sin llegar a ser diabetes) |
| Obesidad | IMC \geq 30 Kg/m ² o bien, ICC > 0,94 (hombres) o ICC > 0,8 mujeres |
| Triglicéridos | TG > 180 mg/dL |
| Colesterol HDL | C-HDL < 40 mg/dL |
| Presión sanguínea | TA \geq 140/90 mmHg o tratamiento farmacológico |

Para que una persona sea diagnosticada de SMet debe presentar hiperinsulinemia y, al menos, dos o más de los restantes componentes.

c) Criterios diagnósticos de NCEP-ATP III.

Guía propuesta en 2001 por el Programa Nacional de Educación contra el Colesterol Panel de Tratamiento para Adultos III (NCEP-ATP III), de Estados Unidos⁴⁷, y modificada en 2005 a propuesta de la Asociación Americana del Corazón e Instituto Nacional de Enfermedad del Corazón, Sangre y Pulmón (AHA/NHLBI)²³.

Lo que caracteriza a esta definición es que abandona el "glucocentrismo" de las dos anteriores. En ella, no se incluye la cuantificación específica y directa de la sensibilidad a la insulina, considerando por igual a todos los componentes de SMet. Por otra parte, modifica los criterios de definición de obesidad central, incluyendo unos puntos de corte para la

circunferencia de la cintura menos restrictivos que las primeras guías de diagnóstico. Estos atributos hicieron de NCEP-ATP III la guía más empleada en la investigación de SMet de la última década, ya que la convertía en un procedimiento sencillo para su aplicación en cualquier ámbito de trabajo o investigación.

Tabla 8. Criterios diagnósticos de SMet propuestos por NCEP-ATP III (2005)

| Componente | Definición o características |
|--------------------------|--|
| Glucemia | Glucemia basal \geq 100 mg/dL o diabetes o estar en tratamiento farmacológico hipoglucemiante |
| Obesidad | CC \geq 102 cm (hombres) CC \geq 88 cm (mujeres) |
| Dislipidemia | TG \geq 150 mg/dL o bien, C-HDL $<$ 40 mg/dL (hombres) C-HDL $<$ 50 mg/dL (mujeres) o bien hallarse en tratamiento farmacológico |
| Presión sanguínea | TA \geq 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico antihipertensivo |

Para que una persona sea diagnosticada de SMet debe presentar, al menos, tres de los cuatro componentes.

d) Criterios diagnósticos a propuesta de AACE.

La Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AACE)⁴⁸ propuso en 2003, una clasificación de criterios diagnósticos que supone una variante entre OMS y NCEP-ATP III. Esta nueva clasificación estaba basada en la consideración de que la RI constituía el problema básico y excluyó a la adiposidad abdominal como componente de SMet, dejando únicamente la obesidad medida a partir del IMC. La principal característica es que no define un número determinado de criterios para hablar de diagnóstico de SMet, sino que hace depender éste del juicio clínico basado en los distintos factores de

riesgo cardiovascular. Únicamente cuando una persona presenta cifras de glucosa en ayunas normales pero se sospecha clínicamente que puedan existir alteraciones, recomiendan realizar el test de tolerancia oral a la glucosa.

Tabla 9. Criterios diagnósticos de SMet propuestos por AACE (2003).

| Componente | Definición o características |
|--|--|
| Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus de tipo 2 | Glucemia ayunas entre 110 mg/dL y 126 mg/dL, y/o 2 h postcarga > 140 mg/dL |
| Obesidad | IMC \geq 25 kg/m ² |
| Triglicéridos | TG \geq 150 mg/dL |
| Colesterol HDL | C-HDL < 40 mg/dL (hombres) C-HDL < 50 mg/dL (mujeres) |
| Presión sanguínea | TA \geq 130/85 mmHg |
| Otros factores de riesgo | Historia familiar de diabetes mellitus de tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico. Sedentarismo, raza con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular o diabetes, edad avanzada. |

No considera adecuado establecer un número determinado de componentes para el diagnóstico, sino que éste recae sobre el juicio clínico.

e) Criterios diagnósticos de la IDF.

En 2005 la Federación Internacional de Diabetes (IDF), establece una nueva guía de definición de SMet empleando los mismos criterios que NCEP-ATP III, pero enfatizando en la obesidad abdominal, al defender que ésta es el componente fundamental relacionado con la RI más fácil de medir y, además, el que más predispone a padecer SMet⁴⁹.

Tabla 10. Criterios diagnósticos de SMet propuestos por IDF (2005).

| Componente | Definición o características |
|--------------------------|--|
| Glucemia | Glucemia basal \geq 100 mg/dL o diabetes o estar en tratamiento farmacológico hipoglucemiante |
| Obesidad | CC \geq 94 cm (hombres) CC \geq 80 cm (mujeres) |
| Dislipidemia | TG \geq 150 mg/dL o bien, HDL $<$ 40 mg/dL (hombres) HDL $<$ 50 mg/dL (mujeres) o bien hallarse en tratamiento farmacológico |
| Presión sanguínea | TA \geq 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico antihipertensivo |

Para que una persona sea diagnosticada de SMet debe presentar, el criterio de obesidad más, al menos, otros dos componentes.

IDF sugiere diferencias raciales en los parámetros para valorar la obesidad, ya que hay estudios que demuestran una relación variable entre perímetro de cintura y factores de riesgo metabólico según las razas⁵⁰.

Tabla 11. Valores específicos de CC según región/etnia (IDF, 2006).

| Grupo étnico/región | Género | Circunferencia cintura (cm) |
|------------------------------|---------------|------------------------------------|
| Europeos | Hombres | ≥ 94 |
| | Mujeres | ≥ 80 |
| Asia sudeste / Chinos | Hombres | ≥ 90 |
| | Mujeres | ≥ 80 |
| Japoneses | Hombres | ≥ 85 |
| | Mujeres | ≥ 90 |
| EE.UU. | Hombres | ≥ 102 |
| | Mujeres | ≥ 88 |
| Latinoamericanos | Hombres | ≥ 90 |
| | Mujeres | ≥ 80 |
| África subsahariana | Hombres | ≥ 94 |
| | Mujeres | ≥ 80 |
| Oriente Próximo | Hombres | ≥ 94 |
| | Mujeres | ≥ 80 |

f) Consenso de armonización en los criterios diagnósticos de SMet.

En 2009 se realizó una conferencia de armonización para unificar criterios de diagnóstico de SMet, en la que intervinieron las asociaciones con mayor relevancia en el estudio de este síndrome. El aspecto más subrayable al que se llegó, fue la aceptación de que no existía ningún componente como requisito para establecer el diagnóstico. Además, se consensuaron los niveles del perímetro de cintura adaptados por región y etnia⁵¹.

Tabla 12. Criterios consensuados para definición armonizada de SMet (2009).

| Componente | Definición o características |
|--------------------------|--|
| Glucemia | Glucemia basal \geq 100 mg/dL o diabetes o estar en tratamiento farmacológico hipoglucemiante |
| Obesidad | Circunferencia de cintura según región/etnia |
| Dislipidemia | TG \geq 150 mg/dL o bien, C-HDL < 40 mg/dL (hombres) C-HDL < 50 mg/dL (mujeres) o bien hallarse en tratamiento farmacológico |
| Presión sanguínea | TA \geq 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico antihipertensivo |

Para que una persona sea diagnóstica de SMet debe presentar al menos tres de los cuatro componentes.

Tabla 13. Circunferencia de cintura (criterios armonizados) según región/etnia.

| Población | Referencia | Hombres | Mujeres |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------|----------------|
| Európidos | IDF | \geq 94 cm | \geq 80 cm |
| Europeos | Sociedades Cardiovasculares Europeas | \geq 102 cm | \geq 88 cm |
| Caucásicos | OMS | \geq 94 cm | \geq 80 cm |
| Riesgo aumentado | | \geq 102 cm | \geq 88 cm |
| Riesgo superior | | \geq 102 cm | \geq 88 cm |
| EEUU | AHA/NHLBI (ATPIII) | \geq 102 cm | \geq 88 cm |
| Canadá | Health Canada | \geq 102 cm | \geq 88 cm |
| Asiáticos (incluye Japón) | IDF | \geq 90 cm | \geq 80 cm |
| Asiáticos | OMS | \geq 90 cm | \geq 80 cm |

| | | | |
|--|-------------------------------|--------|--------|
| Japoneses | Sociedad Japonesa de Obesidad | ≥85 cm | ≥90 cm |
| Chinos | Grupo de Trabajo Cooperativo | ≥85 cm | ≥80 cm |
| Medio Oriente y Mediterráneos orientales | IDF | ≥94 cm | ≥80 cm |
| Africanos subsaharianos | IDF | ≥94 cm | ≥80 cm |
| Centro y sudamericanos | IDF | ≥90 cm | ≥80 cm |

(Tabla 13, continuación).

g) Síndrome Metabólico Premórbido.

En el año 2010, la OMS propuso el concepto de Síndrome Metabólico Premórbido (SMP), para referirse a aquellas personas que presentaban criterios de SMet pero exentas de DM o ECV. La OMS defendía este nuevo concepto argumentando que en sujetos con SMet y además aquejados de DM o ECV ya no se podían llevar a cabo actividades de prevención primaria⁵².

La OMS llevó a cabo una consulta a expertos al objeto de evaluar la utilidad del concepto "síndrome metabólico" en relación a cuatro áreas clave: fisiopatología, epidemiología, clínica y salud pública. Para la OMS, el SMet es un concepto que centra la atención en los problemas complejos de salud multifactoriales. Si bien se puede considerar útil como concepto educativo, se ha limitado la utilidad práctica como una herramienta diagnóstica, sobre todo en los estudios epidemiológicos en los que se comparan diferentes definiciones de SMet. Para el grupo de expertos, el SMet es una condición pre-mórbida en lugar de una clínica de diagnóstico, y en consecuencia, debe excluir a los individuos con diabetes establecida o enfermedad cardiovascular conocida.

Por tanto, para realizar el diagnóstico de SMP, basta con aplicar la guía de definición seleccionada (IDF, NCEP-ATP III, definición armonizada, OMS, etc.) y, a continuación, excluir a los sujetos con DM o ECV.

1.4. Epidemiología.

Actualmente, el SMet es uno de los principales problemas de Salud Pública del siglo XXI, debido en parte, a la epidemia de obesidad que afecta a todo el planeta, y también por la estrecha relación existente entre SMet y riesgo cardiovascular: las personas con SMet presentan un riesgo cinco veces mayor de padecer DM tipo 2 y dos veces más de sufrir una ECV⁵³⁻⁵⁶. Por todo ello, la morbilidad y la mortalidad prematuras debidas a la ECV y la diabetes podrían desequilibrar la planificación sanitaria de muchos países desarrollados o en vías de desarrollo.

La prevalencia de SMet está condicionada por variables de persona como la edad (el aumento de la prevalencia es directamente proporcional a la edad), género (generalmente, mayor en hombres que en mujeres), salvo en grupos de edad avanzada y en excepciones encontradas en países en vías de desarrollo, y la raza o etnia (menor prevalencia en población caucásica). Pero sobre todo, la prevalencia de SMet está muy determinada por el criterio de definición que se emplee (NCEP-ATPIII, IDF, OMS, EGIR, Definición Armonizada, etc.). Por todo ello, debemos ser muy cautelosos y analíticos a la hora de comparar prevalencias de SMet entre estudios provenientes de distintas muestras o poblaciones, si desconocemos su composición por edad y género.

Los estudios de prevalencia, tanto nacionales como internacionales, coinciden en mostrar una alta prevalencia del SMet, así como su estrecha relación con las principales afecciones cardiovasculares (cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares, arteriopatía periférica, etc.).

1.4.1. Síndrome Metabólico en España (población general).

Se han seleccionado tres estudios de prevalencia para mostrar la magnitud del SMet en nuestro país. Los dos primeros son los más representativos y actuales en población española, adulta y no institucionalizada: DARIOS (2011) y ENRICA (2010).

El estudio DARIOS⁵⁷ está constituido por el análisis agrupado de 11 estudios poblacionales, realizados en 10 comunidades autónomas y con un total de 26.470 participantes de 35-74 años. Este estudio empleó la definición

consensuada de SMet propuesta por la IDF. Los resultados presentados en 2011 mostraron que la prevalencia de SMet fue del 32% en hombres y del 29% en mujeres. En promedio, los varones que presentaban SMet superaban en 4 años la edad de los que no lo padecían (57 frente a 53, respectivamente), mientras que en las mujeres esta diferencia era de 9 años (60 frente a 51). La prevalencia por grupos de edad fue para hombres del 19,7% (35-44 años), 31,7% (45-54 años), 40,6% (55-64 años) y 42,2% (65-74 años). En cuanto a mujeres, la prevalencia de SMet por grupos de edad fue del 10,9% (35-44 años), 24,9% (35-44 años), 42,1% (55-64 años), y 52,5% (65-74 años).

En cuanto a su distribución geográfica, en las 11 poblaciones incluidas, el estudio DARIOS revela que Cataluña es la región con mayor prevalencia de SMet (42% en hombres y 41% en mujeres), mientras que la prevalencia más baja ha sido en Castilla la Mancha (29% en hombres y 19% en mujeres)⁵⁸.

Por otra parte, el estudio ENRICA⁵⁹ de diseño transversal realizado de 2008 a 2010 sobre 11.149 personas representativas de la población española de 18 o más años, y que también definió SMet según los criterios de consenso de IDF, arroja una prevalencia de SMet del 22,7% (el 26% en hombres y el 19,4% en mujeres). La frecuencia de SMet aumentó con la edad, y fue mayor en varones que en mujeres hasta los 65 años; a partir de esa edad, fue mayor en las mujeres.

Finalmente, el estudio de riesgo vascular en Navarra (2005)⁶⁰, sobre una muestra de 4.168 personas (54,6% mujeres) de 35 a 84 años, y empleando los criterios de NCEP-ATPIII, mostró la prevalencia global del 19,4% (22,1% en hombres y 17,2% en mujeres).

1.4.2. Síndrome Metabólico en España (población laboral).

En referencia a SMet en población laboral española, los estudios más significativos y relevantes, en cuanto a tamaño muestral, han sido los siguientes:

- El Registro Nacional de SMet (Registro MESYAS Metabolic Syndrome in Active Subjects)⁶¹. Este registro fue promovido por la Sociedad Española de Cardiología en 2003, con la idea de aclarar la prevalencia de

SMet en una amplia muestra española. Incluye a sujetos laboralmente activos por ser un colectivo accesible a través de las mutuas de sus empresas y abarca una franja de edad en la que la incidencia de las enfermedades cardiovasculares es mayor. Además, es en este colectivo donde los años potenciales de vida perdidos, las bajas laborales o las incapacidades tienen mayor relevancia socioeconómica.

Se trata de un estudio epidemiológico transversal, donde se seleccionaron a los trabajadores mediante los exámenes de salud realizados durante el año 2003 en dos grandes empresas de Valencia: El Corte Inglés (la mayoría empleados de la tienda o la oficina) y la factoría Ford de Almussafes (con empleados en trabajos manuales, supervisores y directivos). La muestra total fue de 7.256 trabajadores (82,4% hombres), con una edad media global de 45,4 años. Este estudio utilizó los criterios NCEP-ATPIII para el diagnóstico de SMet. Los resultados del registro muestran una prevalencia global de SMet del 10,2%, y una prevalencia ajustada por edad y sexo del 5,8%, significativamente superior en hombres (8,7%) que en mujeres (3,0%).

- La tesis doctoral de D^a Montserrat León Latre⁶³. La población de referencia la constituyen los trabajadores de 16 a 70 años de FREMAP que acuden a exámenes de salud en el trabajo durante 2003. La autora utiliza los criterios de definición de SMet aportados por NCEP-ATP III. La muestra final estuvo formada por 18.774 sujetos (78,6% hombres) y la edad media fue de 40 años (41 en hombres y 39 en mujeres). La prevalencia global de SMet fue del 12%, 16% en hombres y 8% en mujeres.

- El proyecto ICARA (Ibermutuamur Cardiovascular Risk Assessment)⁶² evaluó el riesgo cardiovascular y la prevalencia de SMet a través de un estudio multicéntrico llevado a cabo durante el periodo 2004-2005. La muestra estuvo formada por 259.014 trabajadores evaluados a través de los exámenes de salud laboral. La edad media fue 36,4 años, y el 72,9% eran hombres. Se aplicaron los criterios de NCEP-ATP III y la prevalencia de SMet obtenida fue del 9,5% (11,6% en hombres y 4,1% en mujeres).

- Estudio de prevalencia de SMet en trabajadores de las Islas Baleares⁶⁴. El estudio fue conducido en 2014 por el Grupo de Investigación "Evidencia, Estilos de Vida y Salud" perteneciente a la Universidad de las Islas Baleares. La muestra estuvo compuesta por 42.265 trabajadores de la administración pública. La edad media fue de 39,3 años y un 57% fueron hombres. La prevalencia ajustada de SMet, según NCEP-ATP III fue del 12,4% (21,4% en hombres y 6,9% en mujeres).

1.4.3. Síndrome Metabólico en Europa y resto del mundo.

El estudio DECODE⁶⁵ analizó la prevalencia de SMet y su relación con la mortalidad por causas cardiovasculares. Se llevó a cabo a partir del seguimiento de 11 cohortes europeas (8 de ellas incluían datos de mujeres) durante un periodo medio de 8,8 años. La muestra fue de 11.507 personas no diabéticas (53,5% hombres), de 30 a 89 años (mediana de edad=57 años), y se emplearon los criterios de la OMS para definir el SMet. La prevalencia de SMet fue del 15,7% en hombres y 14,2% en mujeres.

La III Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición Americana (NHANES III)⁶⁶ realizada entre 1988 y 1994 sobre 8.814 personas de 20 a 89 años, obtiene una prevalencia de SM del 24% (criterios NCEP-ATP III). Esta prevalencia aumenta considerablemente con la edad. Así, en el grupo de edad más joven (20-39 años), la prevalencia alcanzada fue del 6,7%, mientras que en el grupo de mayor edad (>70 años) la prevalencia fue del 42%.

En cuanto a población asiática, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Corea (KNHANES)⁶⁷, llevó a cabo un estudio de prevalencia personas de ≥ 20 años, sobre un total de 6.907, 4.536, 5.373 y 2.890 coreanos en 1998, 2001, 2005 y 2007, respectivamente. Aplicando los criterios de NCEP-ATP III, la prevalencia de SMet fue aumentando en cada uno de los años de estudio: desde el 24,9% (1998) hasta el 31,3% (2007).

Finalmente, un metaanálisis sobre SMet en China⁶⁸ donde se analizan 55 estudios y un total de 226.653 personas ≥ 18 años de edad, mostró que la prevalencia global fue del 24,5% (19,2% en hombres y 27% en mujeres). La prevalencia se incrementaba con la edad, hallando un 13,9% en el grupo de 15-39 años, 26,4% para 40-59 años y 32,4% en personas mayores de 60 años.

1.5. Síndrome Metabólico y antropometría.⁶⁹

Actualmente, existe una clara evidencia científica sobre la asociación entre la obesidad, entendida como un aumento de la grasa corporal, y el riesgo cardiovascular (SMet, diabetes, ECV, etc.).

La mortalidad por causa cardiovascular es más elevada en aquellas poblaciones con mayor prevalencia de obesidad. La obesidad es una enfermedad heterogénea y el RCV asociado a ella, está claramente influido por el patrón de distribución de la grasa corporal, de esta forma, la obesidad androide o troncular se asocia a un aumento del riesgo de SMet en contraste con la ginecoide o glúteofemoral.

En lo referente a la masa corporal, ésta se ha dividido, clásicamente, en dos componentes: el peso graso y el peso libre de grasa. El peso graso corporal estaría formado por todos los lípidos del tejido adiposo y otros tejidos, mientras que el peso libre de grasa sería aquel constituido por agua, proteínas y componentes minerales⁷⁰.

Para cuantificar la grasa corporal se pueden emplear métodos indirectos, los cuales pueden clasificarse en métodos de referencia y métodos antropométricos. Entre los métodos de referencia se encuentran la hidrodensitometría, la pletismografía por aire desplazado, la absorciometría de rayos X duales (DEXA), etc. Estos métodos son los más fiables para obtener medidas de la grasa corporal total. Además, la tomografía computarizada y la imagen por resonancia magnética son métodos que permiten cuantificar la distribución del tejido adiposo en visceral, subcutáneo e intermuscular. De hecho, estos dos últimos métodos son considerados los más precisos para la cuantificación de la composición corporal in vivo, al permitir no sólo la cuantificación del tejido adiposo, sino también del músculo esquelético y otros órganos y tejidos internos⁷¹. Aunque se trata de los métodos más exactos para estimar la grasa corporal, su gran inconveniente es que no son fácilmente aplicables a la práctica clínica y epidemiológica.

Por contra, los métodos antropométricos, basados en la medida de dimensiones corporales mediante instrumentación sencilla y económica, son los más utilizados en estudios epidemiológicos de gran escala⁷⁰. Inicialmente, la clasificación de la distribución central versus periférica de la grasa se

basaba en el grosor de los pliegues cutáneos (pliegues del bíceps, tríceps, subescapular, abdominal, suprailíaco, etc.)⁷². A partir de finales del s. XX, se han propuesto diversos indicadores de obesidad general y obesidad abdominal como parámetros asociados y predictores de ECV y SMet, destacando entre ellos: IMC, ICC, ICT, ICadT, o más recientes como el índice de adiposidad corporal⁷³, o índice de la forma del cuerpo⁷⁴.

Los indicadores antropométricos asociados y predictores de SMet, más empleados en la práctica clínica son:

- **Índice de Masa Corporal (IMC).** Body Mass Index (BMI) en inglés. A pesar de que la obesidad por definición es el aumento de grasa corporal, en la práctica clínica, la obesidad se diagnostica a través del IMC (Kg/m^2). Este parámetro mantiene una buena correlación con la cantidad de grasa total del organismo en adultos. Sin embargo, esta relación no es tan buena en niños, adolescentes o ancianos, ni en poblaciones de razas no blancas. Se acepta como punto de corte, tanto para hombres como mujeres, para el sobrepeso y la obesidad un valor de IMC igual o superior a 25 y 30 Kg/m^2 , respectivamente⁷⁵.

Tabla 14. Criterios SEEDO para la clasificación de la obesidad según el IMC.

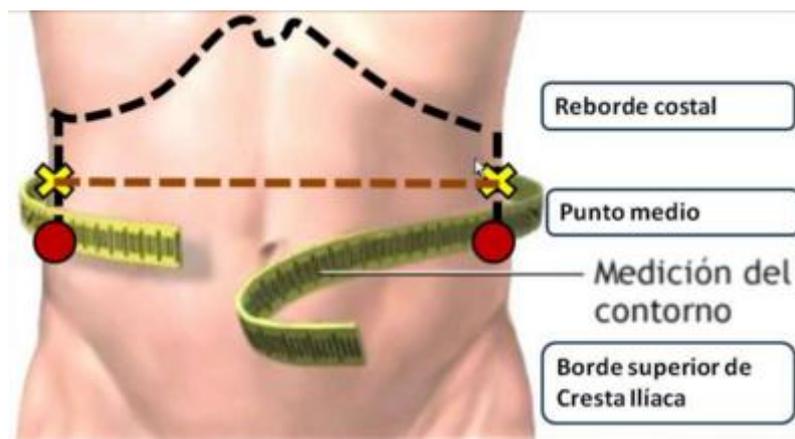
| Categoría | Valores límite IMC (Kg/m^2) |
|----------------------------------|---|
| Bajo peso | <18,5 |
| Normopeso | 18,5 – 24,99 |
| Sobrepeso grado I | 25 – 26,99 |
| Sobrepeso grado II (preobesidad) | 27 – 29,99 |
| Obesidad tipo I | 30 – 34,99 |
| Obesidad tipo II | 35 – 39,99 |
| Obesidad tipo III (mórbida) | 40 – 49,99 |
| Obesidad tipo III (extrema) | ≥ 50 |

Aunque el IMC es el indicador antropométrico más frecuentemente utilizado para evaluar el sobrepeso y la obesidad, este índice ha sido criticado porque no siempre refleja la verdadera composición corporal⁷⁶⁻⁷⁹ y tiene

algunas limitaciones en la evaluación del riesgo de las enfermedades relacionadas con la obesidad en personas con baja masa muscular y alto peso graso⁸⁰, y en individuos con aumento de grasa corporal e IMC normal. Un estudio reciente realizado en países en vías de desarrollo, informó que el peso normal en obesos se asocia con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, y sugiere que la evaluación clínica del exceso de grasa corporal en sujetos con IMC normal debe hacerse en las primeras etapas de la vida de la persona⁸¹.

- **Circunferencia de Cintura (CC).** El acrónimo anglosajón es WC (Waist Circunference). La OMS aconseja medir la circunferencia de cintura en el punto medio del segmento que une la última costilla flotante y la cresta ilíaca con el individuo en pie, relajado y al final de una espiración suave.

Figura 2. Medición de la circunferencia de cintura.



Fuente: WHO Stepwise approach to surveillance (STEPS). World Health Organization. 2008

La CC es el parámetro antropométrico más sencillo y atractivo de los indicadores de obesidad abdominal. Tiene la ventaja de su facilidad en la medición e interpretación. Se ha propuesto por algunos autores como el mejor índice antropométrico de riesgo cardiometabólico⁸²⁻⁸⁴, aunque no está exento de controversia⁸⁵. La CC muestra una gran correlación con el IMC, con la grasa corporal y abdominal total y subcutánea, así como con los factores de RCV⁸⁶.

El principal inconveniente es que este parámetro debería ajustarse por la talla de la persona, pues parece lógico que una determinada medida de la CC podría tener distinta significación si el sujeto es alto o bajo. Así, la CC

puede sobre o infraestimar el riesgo cardiovascular para personas altas y bajas con similar CC.

Los puntos de corte para la CC están recogidos en las diferentes guías de definición de SMet (NCEP-ATP III, IDF, Criterios armonizados, etc.), variando en función de la región o etnia donde se apliquen. En España, Martínez Larrad y cols.⁸⁷ han revisado los puntos de corte de la CC como criterio de obesidad abdominal en la población española, a través de un estudio multicéntrico donde estudiaron a 3.844 sujetos de 35-74 años. Los nuevos valores de corte propuestos por estos autores fueron de 94,5 cm y 89,5 cm para hombres y mujeres, respectivamente.

La relación entre la CC y la grasa intraabdominal depende de la edad, género y etnicidad^{88,89}. Por otra parte, y respaldando la controversia en el uso de la CC, diversos estudios realizados en grupos de etnias distintas habrían revelado resultados inconsistentes⁹⁰⁻⁹², y otra investigación mostró que la CC relaciona más fuertemente con la grasa subcutánea que con el tejido adiposo visceral⁹³.

- **Índice Cintura-Cadera (ICC).** Su acrónimo en inglés es WHR (Waist to Hip Ratio). El ICC es una medida antropométrica que se obtiene por el cociente entre la CC y la circunferencia de la cadera (perímetro máximo de la cadera a nivel de los trocánteres femorales de la región glútea).

Mientras que la CC proporciona información sobre la grasa abdominal, la circunferencia de la cadera se relaciona con la grasa depositada en el segmento inferior del cuerpo, en la región glúteofemoral. Por tanto, el ICC provee un indicador de distribución de adiposidad relativa en los adultos: cuanto mayor sea el cociente, mayor cantidad de grasa abdominal relativa presenta la persona. La tomografía computarizada ha confirmado la validez de las estimaciones de la distribución de la adiposidad en adultos, sin embargo, la validez de este cociente en población joven no está bien definida⁹⁴.

Los primeros puntos de corte recomendados se basaron en un estudio prospectivo de 792 hombres y 1462 mujeres, ambos de mediana edad, en el que se observó que el riesgo de complicaciones de la obesidad aumentaba a partir de un ICC de 0,8 en mujeres y de 1,00 en hombres. La SEEDO recomendaba un ICC > 0,9 en mujeres e ICC > 1,00 en hombres como criterio

de intervención terapéutica en 2000 pero no ha sido actualizado en su documento de 2007⁷⁵.

Entre las principales objeciones a este indicador, está la arbitrariedad de los distintos puntos de corte, ya que la asociación entre el ICC y el RCV muestra una relación directamente proporcional, y al igual que ocurría con la CC, pueden variar entre las diferentes regiones, edades, etc. Además, si de manera simultánea aumentan la obesidad en cintura y cadera, la razón se mantendrá constante sin que se considere el incremento del riesgo absoluto,⁹⁵ sin embargo, la grasa abdominal podría haber aumentado o disminuido considerablemente.

- **Índice Cintura-Talla (ICT).** Su acrónimo en inglés es WHtR (Waist-to-Height Ratio). También conocido como cintura-estatura o cintura-altura, es un indicador antropométrico de adiposidad abdominal que fue empleado a partir de mediados de la década de 1990⁹⁶⁻⁹⁸. Desde entonces, el interés en el uso, la comparación con otros indicadores antropométricos y la evidencia en la eficacia de este indicador ha ido en aumento, tanto en población infantil como adulta y para todas las regiones del mundo⁹⁹⁻¹⁰⁴.

El ICT ha obtenido una asociación similar o incluso mejor con la adiposidad visceral que la CC e IMC, así ha sido demostrado en algunos estudios^{105,106}. Además, este indicador, al corregir por la talla, pretende soslayar la principal desventaja de la CC. De esta manera, es posible que el ICT presente un solo valor de corte para grupos de etnicidad diferente, grupos de edad distinta y del mismo género¹⁰³.

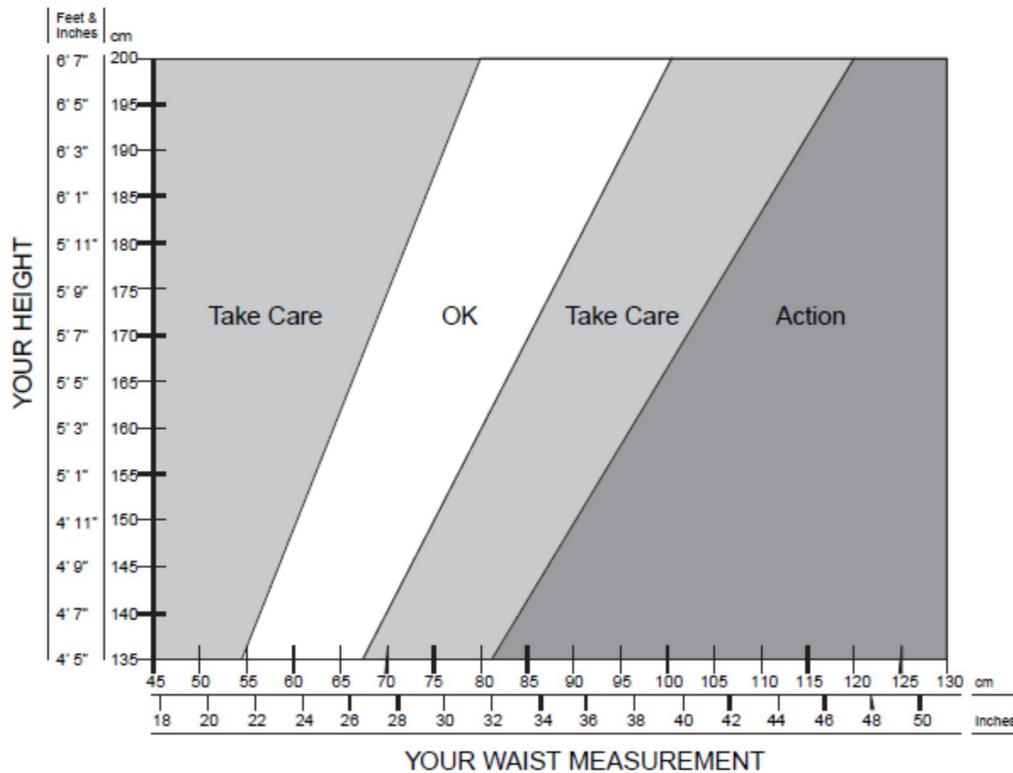
Margaret Ashwell es una de las mayores investigadoras sobre riesgo cardiovascular y grado de asociación y predicción de los principales índices antropométricos. Esta autora establece seis razones por las que se debe emplear el ICT como indicador de la adiposidad central¹⁰⁷:

1. El ICT es más sensible que el IMC para la detección precoz de riesgo cardiovascular. Se asocia significativamente con todos los factores de riesgo de obesidad y SMet, y puede predecir mejor que el IMC la morbimortalidad en estudios longitudinales. El ICT puede ser aún más sensible que la CC en diferentes grupos de personas, en distintos países, posiblemente porque se ajusta a la talla y debido a la

correlación negativa de la altura a ciertos factores de riesgo metabólico.

2. El ICT es más barato, más fácil de medir y calcular que el IMC, ABSI, IAC, etc.
3. El ICT permite los mismos valores límite para los hombres y las mujeres. En promedio, los hombres son más altos que las mujeres y también tienen mayor CC. Esto significa que las medias de los valores de ICT para hombres y mujeres están más cerca que en la CC e IMC. Se propone como valor de corte para este indicador $ICT=0,5$ en consonancia con los mensajes de salud pública "Mantén tu perímetro de cintura a la mitad de tu talla".
4. El ICT también permite un mismo valor de corte para los diferentes grupos étnicos. Aunque los valores de corte para la CC propuestos por la OMS son valiosos para predecir el riesgo en poblaciones caucásicas homogéneas, no ocurre lo mismo cuando hay una gran variación en la altura media de los hombres y las mujeres. Las poblaciones asiáticas tienen menor estatura que los caucásicos. Además, el riesgo cardiovascular para la población asiática empieza a incrementarse a partir de una menor adiposidad abdominal, y por tanto, con valores más pequeños de CC. De esta forma, el ICT contrarresta estas diferencias, de tal manera, que los mismos valores son apropiados en ambos grupos étnicos.
5. Se puede crear un gráfico con los valores límite del ICT, representando en el eje de ordenadas la talla y el de abscisas la CC. El valor de corte de $ICT=0,5$ puede quedar englobado en la franja "OK" (Figura 3).

Figura 3. Representación del ICT y franjas de riesgo cardiovascular.



6. Finalmente, el ICT puede ser un indicador con el mismo valor límite para niños y adultos, puesto que la altura y la CC de los niños aumentan de manera continua y proporcional a medida que avanzan en edad.

- **Índice de Adiposidad Corporal (IAC).** Su acrónimo anglosajón es BAI (Body Adiposity Index). Fue propuesto en 2011 por Bergman y cols.¹⁰⁸ como una alternativa al IMC, y está configurado a partir de la circunferencia de la cadera (en centímetros) y la talla (en metros). Su fórmula es la siguiente:

Figura 4. Fórmula para el cálculo de IAC o BAI

$$\text{IAC o BAI} = \frac{\text{Circunferencia de la Cadera (cm)}}{\text{Talla (m)}^{3/2}} - 18$$

Este índice fue desarrollado con la intención de proporcionar una estimación directa del porcentaje de adiposidad corporal. Se llevó a cabo en una muestra de población de México y la investigación halló que la circunferencia de la cadera (correlación positiva) y la talla (correlación negativa) fueron las dos variables que consiguieron la mayor asociación con el porcentaje de peso graso, determinado con una prueba de referencia (DEXA). Más tarde, el estudio se validó en población afroamericana obteniendo resultados similares, por lo que se sugiere que IAC se puede utilizar para reflejar el porcentaje de grasa corporal en hombres y mujeres adultos y de etnias diferentes, sin tener que realizar corrección numérica o la evaluación del peso.

Tabla 15. Valores límite de IAC para hombres y mujeres, según Gallagher¹⁰⁹

| Edad | Bajo peso | Normopeso | Sobrepeso | Obesidad |
|----------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Hombres | | | | |
| 20-39 | <21% | 21% - 33% | 33% - 39% | >39% |
| 40-59 | <23% | 23% - 35% | 35% - 41% | >41% |
| 60-79 | <25% | 25% - 38% | 38% - 43% | >43% |
| Mujeres | | | | |
| 20-39 | <8% | 8% - 21% | 21% - 26% | >26% |
| 40-59 | <11% | 11% - 23% | 23% - 29% | >29% |
| 60-79 | <13% | 13% - 25% | 25% - 31% | >31% |

Este índice superaba la limitación del IMC para diferenciar entre la masa grasa y magra, y por tanto, puede diferenciar entre las personas realmente con sobrepeso u obesidad, de aquellas con un cuerpo atlético o con gran masa muscular.

Estudios posteriores llevados a cabo con diferentes grupos étnicos han demostrado que el IAC tiende a sobreestimar la adiposidad en sujetos con bajo peso graso y, al contrario, subestimar la adiposidad en personas con un elevado peso graso corporal¹¹⁰.

- **Índice de la forma del cuerpo** (A Body Shape Index, ABSI). En 2012, NY Krakauer y JC Krakauer pertenecientes al Departamento de Ingeniería Civil de la Universidad de Nueva York¹¹¹, desarrollaron un indicador de adiposidad central basado en la CC, el IMC y la talla. Su fórmula matemática es:

Figura 5. Fórmula para el cálculo de ABSI

$$\text{ABSI} = \frac{\text{Circunferencia de la Cintura (m)}}{[\text{IMC (kg/m}^2\text{)}]^{2/3} [(\text{Talla (m)})]^{1/2}}$$

Este nuevo indicador surgió como un modelo matemático, basado en indicadores antropométricos, que se asociaba fuertemente a la mortalidad por todas las causas en población estadounidense. El estudio se llevó a cabo con 14.105 sujetos norteamericanos adultos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 1999-2004, seguidos durante un periodo medio de 5 años.

Este indicador también se ha validado en otras poblaciones fuera del continente americano, hallando resultados similares. Además, en la relación con la mortalidad prematura por todas sus causas, ABSI obtuvo mejor riesgo relativo que IMC, CC, ICT, ICC, etc.¹¹²

ABSI no presenta valores de corte generales como por ejemplo el IMC, CC, etc., sino que son relativizados a género y edad (hasta 85 años). Los datos obtenidos por la fórmula se tipifican con la edad media y desviación estándar de la población para cada edad y género. Luego, este valor tipificado

se compara con unas tablas estandarizadas que muestran si la persona se halla por encima o debajo de lo normal. O sea, valores elevados de ABSI revelan que la CC es mayor de lo esperado para un peso y una altura dada. Este indicador pone de manifiesto que la forma del cuerpo, parece ser un factor de riesgo importante para la mortalidad prematura en la población general.

1.6. Promoción de la Salud en el Trabajo (PST): Prevención de Enfermedades Cardiovasculares.

Las bases de la actividad general en la Promoción de la Salud en el Trabajo (PST) descansan sobre dos elementos: por una parte, la Directiva Marco en Seguridad y Salud (Directiva del Consejo 89/391/EC, traspuesta a la legislación española mediante la Ley 31/95, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales)¹¹³; y por otra, el creciente interés del lugar de trabajo como campo de actuación de la salud pública.

Según la Declaración de Luxemburgo de 1997, la PST pretende aunar los esfuerzos de los empresarios, los trabajadores y la sociedad en aras a mejorar la salud y el bienestar de los trabajadores y trabajadoras¹¹⁴.

La PST no sólo es una actividad recomendada por la Red Europea de PST (ENWHP, European Network for the Workplace Health Promotion) y por el propio INSHT, sino que además, goza de un importante respaldo legal:

- El Real Decreto 843/2011, de 17 de junio, por el que se establecen los criterios básicos sobre la organización de recursos para desarrollar la actividad sanitaria de los servicios de prevención, recoge en el artículo 3 que dentro de la actividad a desarrollar por los servicios sanitarios, se encuentra *"impulsar programas de promoción de la salud en el lugar de trabajo, en coordinación con el Sistema Nacional de Salud"*¹¹⁵.
- La Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública, establece en su artículo 33, que la actuación sanitaria en el ámbito de la salud laboral comprenderá la promoción, con carácter general, de la salud integral de los trabajadores, y el fomento de la PST, a través del desarrollo de entornos y hábitos de vida saludables¹¹⁶.
- El Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el reglamento de los servicios de prevención, dispone en el artículo

37.3.f. que “el personal sanitario del servicio deberá analizar los resultados de la vigilancia de la salud de los trabajadores y de la evaluación de los riesgos, con criterios epidemiológicos, a fin de investigar y analizar las posibles relaciones entre la exposición a los riesgos profesionales y los perjuicios para la salud y proponer medidas encaminadas a mejorar las condiciones y medio ambiente de trabajo”¹¹⁷.

En el ámbito de la salud laboral, la estrategia marcada por la Unión Europea adopta un enfoque global de cara al bienestar en el trabajo apostando, sin ambages, por mejorar las condiciones del trabajo que redunde en la mejora de la salud biopsicosocial de los trabajadores.

Los espacios de trabajo reúnen condiciones favorecedoras para implementar actividades de promoción de la salud debido a que son escenarios donde se accede a grandes grupos de personas, los trabajadores dedican un tercio de su tiempo vital al trabajo, el segmento de edad laboral es idóneo para la intervención en la promoción de la salud y en el diagnóstico precoz y prevención de enfermedades, y por último, la vigilancia de la salud así como la asistencia y rehabilitación en caso de accidente de trabajo o enfermedad profesional es un es un derecho del trabajador y un deber del empresario y los poderes públicos.

Una PST eficaz genera cambios en los determinantes de la salud, tanto en aquellos individuales (estilos de vida, uso de servicios sanitarios, etc.), como en los determinantes que son responsabilidad de la administración y las empresas (condiciones de trabajo, accesibilidad a los recursos sanitarios, mejora del medio ambiente, etc.).

Desde el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, así como desde las Consejerías de Trabajo-Empleo de las diferentes administraciones autonómicas, se están impulsando programas de PST que inciden directamente en la prevención de enfermedades cardiovasculares como son la deshabituación tabáquica, la alimentación equilibrada y la actividad física.

capítulo

2

HIPÓTESIS OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS DE ESTUDIO

- Dentro de los indicadores antropométricos de obesidad abdominal y corporal, el ICT es el mejor predictor en la incidencia de SMet y DM tipo 2 y el más fuertemente asociado en la prevalencia de este síndrome.
- El ICT, como predictor de riesgo cardiometabólico, presenta un valor de corte único y estable para género y edad.
- Es posible detectar precozmente SMet a partir de un método basado, únicamente, en indicadores antropométricos (exento de variables analíticas).

2.2. OBJETIVOS DE ESTUDIO

2.2.1. Objetivos primarios

1. Conocer la validez predictiva de los diferentes indicadores de obesidad abdominal (central) en la incidencia y prevalencia de SMet y DM tipo 2.
2. Proponer un valor de corte único para el ICT en hombres y mujeres, así como para los diferentes grupos de edad.
3. Proponer un nuevo método de detección precoz de SMet en población sana basado, únicamente, en variables antropométricas.

2.2.2. Objetivos secundarios

1. Determinar la prevalencia de SMet en población trabajadora y su evolución en el periodo 2001-2013.
2. Conocer la incidencia de SMet y DM tipo 2 en población trabajadora en el periodo 2001-2014.

3. Validar el método no invasivo de detección precoz de SMet en una macromuestra de trabajadores de otra comunidad autónoma.
4. Delinear la historia natural del SMet y conocer qué variables basales predicen mejor la incidencia de SMet mediante la construcción de un modelo predictivo basado en cadenas de Markov.

capítulo

3

METODOLOGÍA

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño de estudios epidemiológicos. Población y muestra.

A continuación se detallan los estudios epidemiológicos llevados a cabo durante la realización de la presente tesis doctoral según los fines propuestos. Para la predeterminación del tamaño muestral se ha empleado el programa EPIDAT 4.1. La tabla 16 resume los estudios epidemiológicos, población de referencia y tamaño muestral.

A. Evolución del SMet en el periodo 2001-2013. Incluye dos estudios:

1. Estudio transversal llevado a cabo sobre población trabajadora del Ayuntamiento de Córdoba para conocer la prevalencia de SMet en el periodo inicial 2001-2003.
2. Estudio transversal llevado a cabo sobre la población trabajadora del Ayuntamiento de Córdoba para conocer la prevalencia de SMet en el periodo final 2011-2013.

La plantilla de trabajadores con relación contractual directa con el Ayuntamiento de Córdoba (excluyendo empresas municipales y organismos autónomos) fue de 1986 personas para el periodo inicial de estudio (2001-2003) y de 1914 sujetos para el periodo final de las investigaciones (2013-2015).

Para la determinación del tamaño muestral se ha considerado una prevalencia esperada de SMet del 12% según el estudio de León Latre⁶³, una seguridad del 95% y una precisión del 3%. El tamaño muestral predeterminado fue de 368 trabajadores para cada uno de los dos estudios.

Finalmente, se seleccionó una muestra aleatoria, estratificada por edad y sexo, de 320 y 316 trabajadores para el estudio inicial y final, respectivamente.

B. Propuesta y validación de un nuevo método no invasivo de detección precoz de SMet (NIM-MetS) en población laboral.

Incluye dos estudios:

3. Estudio transversal llevado a cabo sobre población trabajadora del Ayuntamiento de Córdoba para elaborar un nuevo método no invasivo de screening de SMet. 2014.
4. Estudio de pruebas diagnósticas para validar dicho método en otra población trabajadora del Ayuntamiento de Córdoba. 2014

La población estuvo compuesta por los trabajadores del Ayuntamiento de Córdoba (excluyendo empresas municipales y organismos autónomos) durante el periodo 2013-2014, que empleó un promedio de 1968 trabajadores/año.

Para el estudio transversal, el cálculo del tamaño muestral se ha establecido a partir de una prevalencia esperada del 14% según el estudio de prevalencia en nuestra empresa¹¹⁸, una precisión absoluta del 2,5% y una seguridad del 95%, obteniendo un valor de 539 trabajadores.

En cuanto al estudio de pruebas diagnósticas, se ha fijado una sensibilidad esperada del 90%, una prevalencia esperada del 14%, una potencia del 80% y un nivel de confianza del 95%, obteniendo una tamaño de 541 sujetos.

Las muestras se seleccionaron por un procedimiento aleatorio y estatificado por edad y género, de 636 y 550 trabajadores para los estudios transversal y de pruebas diagnósticas, respectivamente.

C. Reproducibilidad y validación del método no invasivo de detección precoz de SMet en una macromuestra de trabajadores de otra comunidad autónoma.

5. Estudio de pruebas diagnósticas sobre una base de datos procedente de una población trabajadora de la Comunidad Autónoma de Islas Baleares. 2016.
6. Estudio transversal para conocer la validez y la reproducibilidad del método realizado sobre una base de datos procedente de una población trabajadora de la Comunidad Autónoma de Islas Baleares. 2016.

La población activa de las Islas Baleares a mitad de periodo ascendió a 621.600 trabajadores (2º trimestre 2013, fuente Comunidad Autónoma de las Islas Baleares). La base de datos correspondía a una muestra de 60.799 trabajadores. Fue proporcionada por el Grupo de Investigación "Evidencia, Estilos de vida y Salud" perteneciente a la Universidad de las Islas Baleares.

La muestra se seleccionó de forma aleatoria, estratificada por edad y género, y estuvo formada por 60.799 trabajadores de 20 a 70 años (10,2% de la población activa), pertenecientes diferentes sectores económicos (administración pública, servicios de salud, etc.). La precisión obtenida con esta muestra fue del 0,23%, considerando una población de referencia de 621.600 personas, una seguridad del 95% y una prevalencia esperada de SMet del 10%⁶³.

D. Capacidad predictiva del ICT en la incidencia de SMet y DM tipo 2 en población trabajadora.

7. Estudio analítico de cohortes históricas, longitudinal y no concurrente (retrospectivo), iniciado en 2001 y finalizado en 2015, configurado en torno a una cohorte fija (cerrada). Se ha utilizado como variable de exposición el índice cintura-talla (ICT), tomando como punto de corte $ICT \geq 0,55$ para considerar a los sujetos como expuestos. Este valor de corte se obtuvo en el estudio para construir el método NIM-MetS.

La población media de trabajadores en el Ayuntamiento de Córdoba (excluyendo las empresas municipales y organismos autónomos) para ese periodo fue de 1876 trabajadores.

La determinación del tamaño muestral se ha realizado a partir de un riesgo en expuestos del 25%¹¹⁹, riesgo en no expuestos 5%, una ratio expuestos/no expuestos 3:1, una seguridad del 95% y una potencia estadística del 90%, obteniendo un tamaño muestral mínimo de 228 trabajadores (57 expuestos y 171 no expuestos).

Se seleccionó, de forma aleatoria y estratificada por edad y sexo, una muestra de 630 trabajadores (137 expuestos y 493 no expuestos) que, básicamente, no presentaban ni SMet ni DM tipo 2. El hecho de padecer cualquiera de estas dos patologías, fue considerado como un criterio de exclusión.

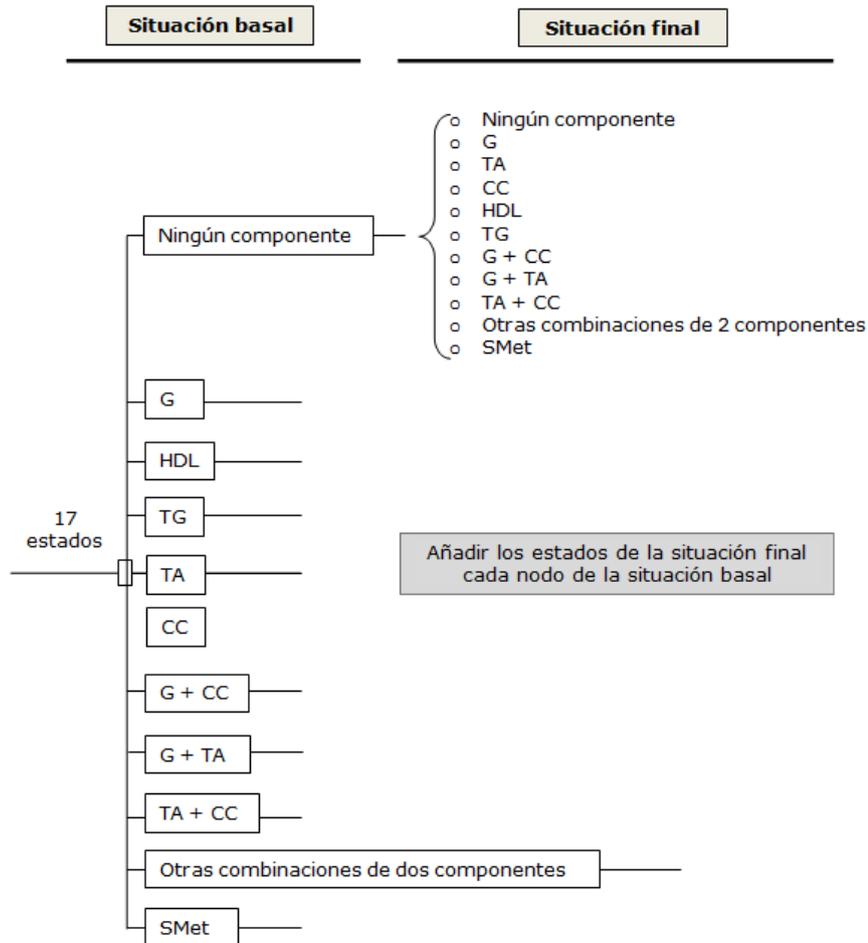
Modelo de cadenas de Markov

El uso de modelos probabilísticos como redes neuronales, árboles de decisión, redes bayesianas o cadenas de Markov, han mostrado su utilidad para confeccionar algoritmos de inferencia causal en epidemiología y confirmar el coste-beneficio de medidas preventivas¹²⁰. Los procesos de Markov se caracterizan por ser modelos probabilísticos estocásticos, a tiempo discreto o continuo, cuyo sistema está formado por estados exhaustivos y excluyentes, donde la probabilidad de transitar de un estado a otro no depende del estado anterior sino únicamente de su situación actual. Proporcionan un modelo probabilístico que simula la historia natural de la enfermedad y ayuda a identificar aquellos estados que más favorecen el desarrollo de ciertas enfermedades¹²¹.

Para que un individuo presente SMet es necesaria la presencia simultánea de, al menos, tres de los cuatro componentes. De esta forma, cualquier sujeto puede hallarse en las siguientes situaciones de partida: no poseer ningún componente de SMet, tener algún componente aislado, sufrir la combinación de dos de ellos, o presentar SMet. Por tanto, son 17 los diferentes estados y 289 las posibles transiciones que pudieran derivarse entre los estados.

De los 17 estados posibles, el sistema propuesto estuvo configurado por 11 estados exhaustivos y mutuamente excluyentes: ningún componente, un único componente (G o TA o HDL o TG o CC), dos componentes (G+TA o G+CC o TA+CC o Resto de combinaciones) y presentar SMet (Figura 6).

Figura 6. Estados de basales y finales en la elaboración de cadenas de Markov



G: Glucosa HDL: Colesterol-HDL TG: Triglicéridos TA: Tensión Arterial
 CC: Circunferencia de Cintura SMet: Síndrome Metabólico

La matriz estocástica del modelo de Markov se compuso del mismo número de filas y columnas. Para ello, hubo que incluir una cohorte de trabajadores con SMet al inicio del estudio formada por 54 trabajadores.

El modelo se caracteriza porque los estados son de transición reversible, o sea, los sujetos dentro de un estado pueden permanecer en ese mismo estado o transitar a cualquiera de los estados restantes. Tampoco existe ningún estado absorbente, o sea, los sujetos de estudio pueden

transitar en cualquier momento del seguimiento. Además, se esperaba que el riesgo de desarrollar SMet fuese constante a lo largo del tiempo, así como la probabilidad de cambiar de un estado a otro.

3.2. Reclutamiento de sujetos. Consideraciones éticas.

Todos los trabajadores han sido reclutados a través de los exámenes de salud laboral realizados en la empresa, informándoles verbalmente y por escrito sobre los objetivos del examen de salud laboral, recogiendo su consentimiento informado conforme a lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El protocolo de estudio respetó la Declaración de Helsinki para la realización de investigaciones médicas con seres humanos. Los estudios de investigación han sido aprobados por la comisión ética del Programa de Doctorado en Biomedicina de la Universidad de Córdoba.

Tabla 16. Estudios epidemiológicos, población y muestra.

| Objetivo y Diseño | Población | Muestra | Precisión Potencia |
|--|------------------|----------------|-------------------------------|
| <i>Evolución del SMet en trabajadores de Ayto. de Córdoba 2001-2013</i> | | | |
| 1. Transversal 2001-2003 | 1986 | 320 | 3% |
| 2. Transversal 2011-2013 | 1914 | 316 | 3% |
| <i>Propuesta y validación de NIM-MetS*</i> | | | |
| 3. Transversal 2014 | 1968 | 636 | 2,5% |
| 4. Pruebas diagnósticas | 1968 | 550 | 80% |
| <i>Incidencia de SMet y DM tipo 2 en población laboral</i> | | | |
| 5. Cohortes históricas | 1876 | 630 | 90% |
| <i>Reproducibilidad y validez NIM-MetS en bbdd población laboral Islas Baleares</i> | | | |
| 6. Transversal | 621.600 | 60.799 | 0.02 |
| 7. Pruebas diagnósticas | 621.600 | 60.799 | 90% |

*NIM-Mets: Non invasive method for the early detection of Metabolic Syndrome

3.3. Variables de estudio y medición.

3.3.1. Variables de estudio.

Variables resultado

- Síndrome Metabólico: Cualitativa dicotómica (SÍ/NO). Se han empleado los criterios NCEP-ATP III (2005).
- Diabetes Mellitus tipo 2: Cualitativa dicotómica (SÍ/NO). Se han empleado los criterios ADA vigentes para cada estudio^{122,123}.
- Tiempo hasta la aparición del evento (años): Variable cuantitativa continua.

Variables explicativas

a) Variables de persona y estilos de vida:

- Género: Cualitativa dicotómica. Categorías: Hombre o mujer.
- Edad (años): Cuantitativa continua.
- Nivel de formación: Cualitativa ordinal. Categorías:
 - Primarios: Sin estudios o estudios primarios
 - Secundarios: ESO, Bachiller, FP o equivalente
 - Universitarios: Diplomatura, Licenciatura, Grado, Doctor.
- Consumo de tabaco: Cualitativa policotómica. Categorías:
 - Fumador. Trabajadores que, al menos, fumen 1 cigarrillo/día.
 - No fumador.
 - Exfumador. Trabajadores que en el momento del estudio se hallen en situación de no fumador durante, al menos, los últimos 12 meses.
- Consumo de alcohol: Cualitativa ordinal. Se han empleado los criterios de la OMS¹²⁴, empleando como unidad la UBE (Unidad de Bebida Estándar). Categorías:
 - Consumo bajo: Hombres < 28 UBES/semana y mujeres < 17 UBES/semana.
 - Consumo alto: Hombres ≥ 28 UBES/semana y mujeres ≥ 17 UBES/semana.

- Actividad física: Cualitativa ordinal. Se ha cuantificado según el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)¹²⁵ –modelo corto-. Categorías:
 - Nivel 1 Sedentarismo-Ligera: < 600 METS/semana
 - Nivel 2 Moderada-Intensa > 600 METS/semana.

b) Variables antropométricas:

- Talla (cm): Cuantitativa continua.
- Peso (Kg): Cuantitativa continua.
- IMC: Índice de Masa Corporal (Kg/m²). Cuantitativa continua.
- CC: Circunferencia de Cintura (cm). Cuantitativa continua.
- ICC: Índice Cintura-Cadera (adimensional). Cuantitativa continua.
- ICT: Índice Cintura-Talla (adimensional). Cuantitativa continua.
- %PG: Porcentaje de peso graso. Determinado según la ecuación de Deuremberg¹²⁶.
- TAS: Tensión Arterial Sistólica (mmHg). Cuantitativa continua.
- TAD: Tensión Arterial Diastólica (mmHg). Cuantitativa continua.

c) Variables analíticas:

- Leucocitos (cel/ μ L): Cuantitativa continua.
- Neutrófilos (cel/ μ L): Cuantitativa continua.
- Basófilos (cel/ μ L): Cuantitativa continua.
- Eosinófilos (cel/ μ L): Cuantitativa continua.
- Monocitos (cel/ μ L): Cuantitativa continua.
- Linfocitos (cel/ μ L): Cuantitativa continua.
- Glucosa basal en plasma (mg/dL): Cuantitativa continua.
- Colesterol total (mg/dL): Cuantitativa continua.
- Colesterol HDL (mg/dL): Cuantitativa continua.
- Colesterol LDL (mg/dL): Cuantitativa continua.
- Triglicéridos (mg/dL): Cuantitativa continua.
- Ácido úrico (mg/dL): Cuantitativa continua.

3.3.2. Medición de variables.

Se han empleado los criterios NCEP-ATPIII (2005), que definen el SMet por la presencia, de al menos, tres de los siguientes criterios: circunferencia de cintura (CC) ≥ 88 cm en mujeres o ≥ 102 cm en hombres; tensión arterial (TA) $\geq 130/85$ mm Hg o tratamiento antihipertensivo; triglicéridos (TG) ≥ 150 mg/dL o colesterol-HDL ≤ 50 mg/dL para mujeres o ≤ 40 mg/dL para hombres, o bien tratamiento hipolipemiante; glucemia plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dL o tratamiento hipoglucemiante o diagnóstico de DM.

Las variables antropométricas (talla, peso, circunferencias de cintura, y cadera) se han medido según las recomendaciones del manual de referencia para la estandarización antropométrica¹²⁷, y fueron realizadas por personal técnico experimentado y debidamente entrenado al objeto de minimizar el coeficiente de variación. Cada medida se tomó tres veces y se calculó el valor medio o mediana según la variación obtenida.

El peso y la talla fueron determinados según las recomendaciones técnicas indicadas. El peso corporal fue medido con una precisión de 0,1 Kg empleando una escala analógica. Por su parte, la talla se midió con una precisión de 0,1 cm usando un estadiómetro con base independiente.

Para la medición de las circunferencias de cintura y cadera, se utilizó una cinta métrica flexible de acero (Lufkin Thinline Executive Model W606). El plano de la cinta métrica era perpendicular al eje vertical del cuerpo y paralelo al suelo. Para la medición de la circunferencia de la cintura se trazó una circunferencia por el punto medio del segmento que une el borde inferior de la última costilla y la cresta ilíaca. Y para la medición de la circunferencia de la cadera, la cinta se hizo pasar por la línea que rodea la cadera pasando por el trocánter del fémur derecho e izdo.

Para la medición de la presión arterial se siguieron las recomendaciones del manual de hipertensión arterial de la Sociedad Española de Medicina de Familia¹²⁸, subrayando que los trabajadores previamente permanecieron en reposo, al menos 10 minutos sentados o en decúbito supino. Se empleó un tensiómetro digital (OMROM M3, M6) y se llevaron a cabo tres tomas separadas por un intervalo de un minuto cada una, calculando la media o mediana según la variación obtenida.

Finalmente, para las variables analíticas, la extracción de las muestras

de sangre venosa se llevó a cabo por el enfermero del trabajo perteneciente a la Unidad de Salud Laboral del Ayuntamiento de Córdoba y en las instalaciones de dicha unidad. Una vez extraídas las muestras se centrifugaron entre los 30 y 60 minutos posteriores a la extracción durante 10 minutos a 4000 rpm, y refrigeradas entre 2-8°C hasta su recepción y transporte al laboratorio de referencia. Este laboratorio de análisis clínicos acreditó, anualmente, la certificación de calidad interna y externa exigida por la normativa.

3.4. Criterios de inclusión y exclusión.

a) Criterios de inclusión:

- Diseños transversales: Se incluyeron los trabajadores que tenían algún examen de salud laboral completo, sin datos faltantes para las variables de estudio, y dentro de los periodos inicial y final.
- Diseño longitudinal: Se incluyeron los trabajadores que, al inicio del periodo de estudio (2001-2003), no presentaban basalmente SMet ni Diabetes Mellitus.

b) Criterios de exclusión:

- Trabajadores que incumplían los criterios de inclusión.
- Trabajadores con datos faltantes, como por ejemplo, ausencia de datos analíticos, antropométricos, antecedentes personales, etc. que sean imprescindibles para el cálculo de indicadores del estudio.
- Trabajadores con enfermedades graves, sometidos a tratamientos farmacológicos que puedan comprometer la calidad y veracidad de los datos, así como la interpretación de los resultados: enfermedad oncológica, enfermedad terminal, etc.
- Trabajadores con edad ≥ 60 años al inicio del estudio longitudinal.

3.5. Análisis estadístico.

Se han utilizado los paquetes estadísticos-epidemiológicos G-STAT (versión 2.0), SPSS (versión 15.0) y EPIDAT (versión 4.1).

- En los **estudios de transversales** se han determinado las prevalencias de SMet para cada variable independiente cualitativa, y para las variables explicativas cuantitativas se han calculado media y desviación estándar en los grupos con y sin SMet.

Se han realizado diferentes análisis por regresión logística binaria y múltiple, calculando valores de OR crudas y ajustadas. Mediante el cálculo del logaritmo neperiano se transformaron aquellas variables cuantitativas que mostraron límites superiores a 10^2 en los intervalos de confianza. Para conocer la bondad de ajuste de cada modelo de regresión, se emplearon pruebas basadas en probabilidades estimadas (test de Hosmer-Lemeshow), cálculo de la Devianza (-2 loglikelihood), y en medidas tipo R^2 (coeficientes de determinación de Cox-Snell y Nagelkerke). Como prueba de contraste de significación estadística se utilizó el test de Wald.

Se han realizado curvas ROC (Receiver Operator Characteristic o Característica Operativa del Receptor) y calculado el Área Bajo la Curva (ABC) al objeto de determinar qué variables explicativas predicen mejor o se asocian más al SMet. Para obtener los puntos o valores de corte de dichas variables se ha empleado el Índice Youden (IJ), a partir del cual, se determina el valor de una variable explicativa que consigue mayor sensibilidad y especificidad conjunta.

- Para el **estudio de pruebas diagnósticas** se han analizado la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud, validez de predicción e índice de Youden. La concordancia clínica entre el método propuesto y la prueba de referencia se ha estimado mediante el índice Kappa de Cohen.

- En el **estudio de cohortes** se ha determinado la incidencia acumulada (IA), densidad de incidencia (DI), riesgo relativo (RR), riesgo atribuible a la exposición (RAE) y fracción atribuible en expuestos (FAE) para las variables

resultado. Se ha realizado una regresión Cox (de riesgos proporcionales del tiempo hasta la aparición de SMet o DM tipo 2). Se calculó el modelo ajustado y no ajustado, determinando en cada caso los valores de Hazard Ratio (HR) cruda y ajustada para cada variable independiente tomando como referencia al grupo no expuesto.

Las matrices de probabilidad de los modelos de Markov fueron construidas aplicando las ecuaciones de Kolmogorov y Chapman mediante una hoja de cálculo y el software WINQSB.

- El nuevo método no invasivo de detección precoz de SMet (NIM-MetS) se ha obtenido a partir de un árbol (algoritmo) de decisión (clasificación) clínica empleando como método de crecimiento la técnica CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detection)^{129,130}. El nivel de significación estadística para la división de los nodos y la fusión de categorías fue $p < 0,05$; los valores de significación se corrigieron por el método de Bonferroni; y el número de iteraciones máximo fue de 100.

- Para contrastar las diferencias entre dos medias independientes, se utilizó la prueba t de Student o U de Mann-Whitney, según procedía. Para el contraste de dos o más medias se empleó la prueba ANOVA o Kruskal-Wallis, según estuviera indicado. La homocedasticidad de varianzas se comprobó mediante la prueba de Levene).

La comparación de porcentajes se realizó mediante el test chi-cuadrado, aplicando el test exacto de Fisher, cuando al menos el 20% de las frecuencias esperadas fue inferior a 5.

Para contrastar la bondad de ajuste a una distribución normal de variables cuantitativas continuas o discretas, se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov si $N > 50$, o la prueba de Shapiro-Wilk si $N < 50$, según estuvo indicado. El nivel de significación estadística se ha fijado en todos los contrastes en un error alfa inferior al 5%, y los intervalos de confianza calculados con una seguridad del 95%.

capítulo

4

RESULTADOS

1. EVOLUCIÓN DEL SMet EN EL PERIODO 2001-2013

1.1. Estudio de prevalencia en 2001.

1.1.1. Características de la muestra.

De los 320 trabajadores, 221 eran hombres (69,1%). La edad media de la muestra fue de 43,2 (8,4) años IC 95% (42,3 - 44,1) y rango de 26 - 67 años. Por género, la edad media en hombres fue 44,5 (8,5) años y en mujeres 40,2 (7,5) años ($p < 0,001$).

En cuanto al nivel de formación, 76 trabajadores (23,8%) sólo tenían estudios primarios, 136 (42,5%) secundarios y 108 trabajadores (33,8%) poseían estudios universitarios.

Referente a los hábitos de salud, el 32,8% eran fumadores, no fumaban el 47,8% y exfumadores el 19,4%. 85 trabajadores (26,6%) mostraron un consumo alto de alcohol, y 114 sujetos (35,6%) no alcanzaron a realizar 600 METS/semana de actividad física (Nivel 1 Sedentarismo-Ligera).

La tabla 17 muestra los resultados de las prevalencias correspondientes a los principales factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 17. Prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular.

| FRCV | Hombres | Mujeres | p | Total |
|--------------------------------|----------|----------|--------|-----------|
| Fumadores | 69 36,4% | 36 31,2% | 0,43 | 105 32,8% |
| Activ. Física (nivel 1) | 75 33,9% | 39 39,4% | 0,41 | 114 35,6% |
| Obesidad | 46 20,8% | 9 9,1% | 0,6 | 55 17,2% |
| HTA | 46 20,8% | 7 7,1% | <0,01 | 53 16,6% |
| DM tipo 2 | 21 9,5% | 3 3% | 0,07 | 24 7,5% |
| Hipercolesterolemia | 95 42,9% | 30 30,3% | <0,05 | 125 39,1% |
| Bajo Colesterol HDL | 17 7,7% | 16 16,2% | <0,05 | 33 10% |
| Hipertrigliceridemia | 38 17,2% | 4 4% | <0,05 | 42 13,1% |
| Hiperuricemia | 40 18,1% | 1 1% | <0,001 | 41 12,8% |

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular Obesidad: IMC ≥ 30 Kg/m² HTA: TA $\geq 140/90$ mmHg
 Hipercolesterolemia: Colesterol Total ≥ 200 mg/dL Hipertrigliceridemia: Triglicéridos ≥ 200 mg/dL
 Hiperuricemia: Ácido úrico ≥ 7 mg/DI

1.1.2. Prevalencia de SMet.

Un total de 52 trabajadores (48 hombres y 4 mujeres) presentaron SMet, obteniendo una prevalencia global del 16,3% IC (12,4% - 20,8%). Por género, la prevalencia en hombres fue del 21,7% y del 4% en mujeres ($p < 0,05$). La prevalencia de SMet en trabajadores con estudios primarios fue del 35,5% ($p < 0,0001$), en fumadores del 18,1% ($p < 0,01$), y en trabajadores con menor nivel de actividad física del 21,8% ($p < 0,05$). La distribución del SMet para el resto de variables se muestra en la Tabla 18.

Tabla 18. Prevalencia de SMet en estudio inicial (2001).

| Variable | SMet Sí N=52 | SMet No N=268 | OR cruda IC (95%) | p |
|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------|
| Edad (años) | 50,4 ± 8,5 33 - 66 | 41,8 ± 7,7 26 - 67 | 1,14 (1,1-1,18) | <0,001 |
| Género | | | | |
| Mujeres | 4 (4%) | 95 (96%) | 1 | |
| Hombres | 48 (21,7%) | 173 (78,3%) | 6,6 (2,3-18,8) | <0,001 |
| Nivel de Formación | | | | |
| Primarios | 27 (35,5%) | 49 (64,5%) | 1 | |
| Secundarios | 16 (11,8%) | 120 (88,2%) | 0,2 (0,11-0,4) | <0,001 |
| Universitarios | 9 (8,3%) | 99 (91,7%) | 0,15 (0,07-0,32) | <0,001 |
| Tabaco | | | | |
| No Fumadores | 14 (9,1%) | 139 (90,9%) | 1 | |
| Fumadores | 19 (18,1%) | 86 (81,9%) | 1,2 (0,68-2,2) | <0,001 |
| Exfumadores | 19 (30,7%) | 43 (69,3%) | | |
| Alcohol | | | | |
| Consumo bajo | 31 (13,2%) | 204 (86,8%) | 1 | |
| Consumo alto | 21 (13,2%) | 64 (75,3%) | 1,5 (0,86-2,7) | <0,05 |
| Actividad Física | | | | |
| Nivel 1 | 28 (24,6%) | 86 (75,4%) | 1 | <0,05 |
| Nivel 2 | 24 (11,8%) | 179 (88,2%) | 0,35 (0,2-0,62) | <0,001 |
| TAS | 137,6 ± 19,4 | 119,4 ± 17,1 | 1,1 (1,03 - 1,3) | <0,001 |
| TAD | 83,9 ± 9,1 | 76,3 ± 9,2 | 1,1 (1,05 - 1,3) | <0,001 |
| ICC | 0,97 ± 0,07 0,83 - 1,12 | 0,87 ± 0,08 0,69 - 1,1 | 14,6 (8,3 - 26,1) ^a | <0,001 |
| ICT | 0,6 ± 0,04 0,49 - 0,69 | 0,5 ± 0,06 0,38 - 0,8 | 21,8 (13,5 - 36,2) ^a | <0,001 |
| PG (%) | 33,5 ± 5,1 22,7 - 47,1 | 27,7 ± 6 15,4 - 56 | 1,16 (1,1 - 1,2) | <0,001 |
| IMC | 31 ± 3,4 23,4 - 41,7 | 25,7 ± 3,5 17,3 - 42,6 | 1,47 (1,3 - 1,6) | <0,001 |
| Glucosa | 113,2 ± 18,9 | 95,6 ± 16,2 | 1,2 (1,1 - 1,3) | <0,001 |
| C-HDL | 48,6 ± 11,8 | 57,5 ± 12,9 | 0,94 (0,89 - 0,98) | <0,001 |
| TG^b | 174 (106) | 92,5 (54) | 1,01 (1,01-1,02) | <0,01 |
| Ac. Úrico | 6,5 ± 1,4 3,7 - 10,1 | 4,7 ± 1,5 1,4 - 8,5 | 2,25 (1,8 - 2,9) | <0,001 |

Actividad Física Nivel 1 (sedentaria-ligera) Nivel 2 (moderada-alta)

^a Transformada como logaritmo neperiano

^b Mediana (Rango intercuartílico)

ICT: Índice Cintura-Talla CC: Circunferencia de cintura IMC: índice de Masa Corporal

%PG: Porcentaje de peso grasa TAS: Tensión Arterial Sistólica TAD: Tensión Arterial Diastólica

C-HDL: Colesterol HDL TG: Triglicéridos

1.2. Estudio de prevalencia en 2013.

1.2.1. Características de la muestra.

De los 316 trabajadores estudiados en 2013, 211 eran hombres (66,8%). La edad media de la muestra fue de 47 (8,7) años IC 95% 46,1 - 48, y un rango de 23 - 65 años. Por género, la edad media en hombres fue 47,9 (9,1) años y en mujeres 45,3 (7,7) años ($p < 0,05$).

En cuanto al nivel de formación, 44 trabajadores (13,9%) sólo tenían estudios primarios, 149 (47,2%) secundarios y 123 trabajadores (38,9%) poseían estudios universitarios.

Referente a los hábitos de salud, el 24,4% eran fumadores, no fumaban el 55,4% y exfumadores el 20,2%. 67 trabajadores (21,2%) mostraron un consumo alto de alcohol, y finalmente, la actividad física de nivel 1 (sedentarismo-ligera) la realizaban 86 sujetos (27,5%).

La tabla 19 muestra los resultados de las prevalencias correspondientes a los principales factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 19. Prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular.

| FRCV | Hombres | Mujeres | p | Total |
|--------------------------------|----------------|----------------|----------|--------------|
| Fumadores | 48 22,7% | 29 27,6% | 0,42 | 77 24,4% |
| Activ. Física (nivel 1) | 56 26,5% | 30 28,6% | 0,8 | 86 27,2% |
| Obesidad | 45 21,3% | 9 9,1% | 0,6 | 54 17,1% |
| HTA | 42 19,9% | 9 8,6% | <0,05 | 51 16,1% |
| DM tipo 2 | 13 6,2% | 3 2,9% | 0,32 | 16 5,1% |
| Hipercolesterolemia | 82 38,9% | 41 39% | 0,92 | 123 38,9% |
| Bajo Colesterol HDL | 23 10,9% | 18 17,1% | 0,17 | 41 13% |
| Hipertrigliceridemia | 24 11,4% | 4 3,8% | <0,05 | 28 8,9% |
| Hiperuricemia | 34 16,1% | 2 1,9% | <0,05 | 36 11,4% |

Obesidad: IMC ≥ 30 Kg/m² HTA: TA $\geq 140/90$ mmHg Hipercolesterolemia: Colesterol Total ≥ 200 mg/dL
 Hipertrigliceridemia: TG ≥ 200 mg/dL Hiperuricemia: Ácido úrico ≥ 7 mg/dL

1.2.2. Prevalencia de SMet.

Un total de 43 trabajadores (36 hombres y 7 mujeres) presentaron SMet, obteniendo una prevalencia global del 13,6% (10% - 17,9%). Por género, la prevalencia en hombres fue del 17,1% y del 6,7% en mujeres ($p < 0,05$). La prevalencia de SMet en trabajadores con estudios primarios fue del 27,3% ($p < 0,0001$), en fumadores del 14,3% ($p < 0,01$), y en trabajadores con menor grado de actividad física del 18,6% ($p = 0,12$). La distribución del SMet para el resto de variables se muestra en la Tabla 20.

Tabla 20. Prevalencia de SMet en estudio final (2013).

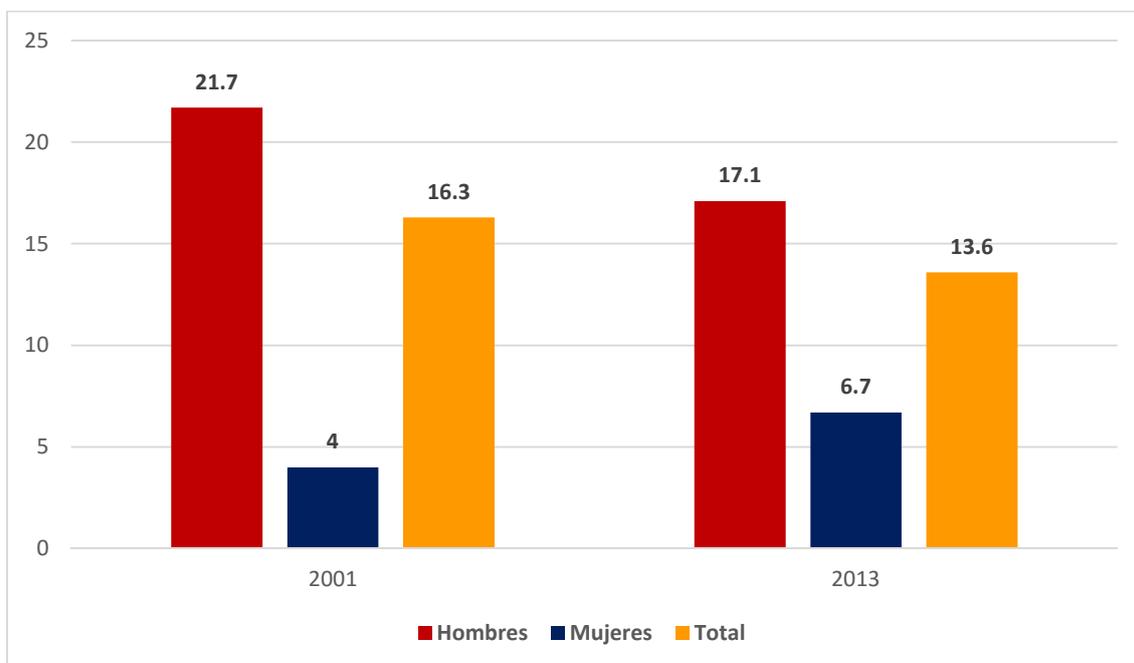
| Variable | SMet Sí N=43 | SMet No N=273 | OR cruda IC (95%) | p |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------|
| Edad (años) | 53,7 ± 6,6 39 - 63 | 46 ± 8,6 23 - 65 | 1,14 (1,1-1,18) | <0,001 |
| Género | | | | |
| Mujeres | 7 (6,7%) | 98 (93,3%) | 1 | |
| Hombres | 36 (17,1%) | 175 (82,9%) | 4,8 (2-11,5) | <0,001 |
| Nivel de Formación | | | | |
| Primarios | 12 (27,3%) | 32 (72,7%) | 1 | |
| Secundarios | 18 (12,1%) | 131 (87,9%) | 0,2 (0,11-0,4) | <0,001 |
| Universitarios | 13 (10,6%) | 110 (89,4%) | 0,15 (0,07-0,32) | <0,001 |
| Tabaco | | | | |
| No Fumadores | 15 (8,6%) | 160 (91,4%) | 1 | |
| Fumadores | 11 (14,3%) | 66 (85,7%) | 1,2 (0,68-2,2) | <0,001 |
| Exfumadores | 17 (26,6%) | 47 (73,4%) | | |
| Alcohol | | | | |
| Consumo bajo | 13 (19,4%) | 54 (80,6%) | 1 | |
| Consumo alto | 30 (12,1%) | 219 (87,9%) | 1,5 (0,86-2,7) | <0,05 |
| Actividad Física | | | | |
| Nivel 1 (Sedentaria-Lig) | 16 (18,6%) | 70 (81,4%) | 1 | <0,05 |
| Nivel 2 (Mod-Intensa) | 27 (11,9%) | 200 (88,1%) | 0,35 (0,2-0,62) | <0,001 |
| ICC | 0,96 ± 0,07 0,77 - 1,1 | 0,85 ± 0,08 0,56 - 1,04 | 12,9 (5,9 - 19,1) ^a | <0,001 |
| ICT | 0,61 ± 0,07 0,46 - 0,80 | 0,5 ± 0,06 0,37 - 0,66 | 19,4 (8,2 - 27,5) ^a | <0,001 |
| PG (%) | 36,6 ± 5,8 29,2 - 52,8 | 28,7 ± 6,4 15,1 - 51,3 | 1,16 (1,1 - 1,2) | <0,001 |
| IMC | 32,2 ± 4,8 21,1 - 44,5 | 25,6 ± 3,4 16,1 - 37,3 | 1,47 (1,3 - 1,6) | <0,001 |
| Glucosa | 115,3 ± 16,4 | 96,7 ± 15,1 | 1,1 (1,1 - 1,3) | <0,001 |
| C- HDL | 48,8 ± 13,4 | 58 ± 11,3 | 0,94 (0,83 - 0,99) | <0,001 |
| TG^b | 166 (101) | 90,8 (59) | 1,1 (1,04-1,4) | <0,001 |
| Ac. Úrico | 6,3 ± 1,6 2,1 - 10,3 | 5,1 ± 1,4 1 - 9,1 | 2,25 (1,8 - 2,9) | <0,001 |

^a Transformada como logaritmo neperiano ^b Mediana (Rango intercuartílico) ICT: Índice Cintura-Talla
CC: Circunferencia de cintura IMC: índice de Masa Corporal C-HDL: Colesterol HDL TG: Triglicéridos
%PG: Porcentaje de peso graso TAS: Tensión Arterial Sistólica TAD: Tensión Arterial Diastólica

1.3. Tendencia durante el periodo 2001-2013.

La figura 7 muestra la tendencia de SMet en el periodo de estudio. El descenso global en la prevalencia de ha sido de 2,7 puntos, o sea, se ha verificado una reducción de SMet del 16,6% desde 2001 a 2013. En hombres, la disminución en la prevalencia del SMet ha sido de 4,6 puntos porcentuales, lo que ha supuesto una reducción del 21,6% con respecto a 2001. Por el contrario en mujeres, el SMet ha aumentado (2,7 puntos porcentuales), que ha supuesto un incremento del 67,5% con respecto a 2001.

Figura 7. Evolución del SMet 2001-2013. Prevalencias expresadas en porcentajes.



Por su parte, la Tabla 21 recoge la tendencia en el periodo de estudio de los factores de riesgo cardiovascular analizados.

Tabla 21. Tendencia del SMet y prevalencia de las principales variables independientes de riesgo cardiovascular. Periodo 2001-2013

| VARIABLE | 2001 | 2013 | p |
|---------------------------------|-------------|-------------|----------|
| Edad media | 43,2 | 47 | <0,05 |
| Hombres | 69,1% | 66,1% | ns |
| SMet | 16,3% | 13,6% | ns |
| Fumadores | 32,8% | 24,4% | <0,05 |
| Consumo alcohol alto | 26,6% | 21,2% | ns |
| Actividad Física Nivel 1 | 34,4% | 27,5% | 0,06 |
| Obesidad | 17,2% | 17,1% | ns |
| HTA | 16,6% | 16,1% | ns |
| Hipercolesterolemia | 39,1% | 38,9% | ns |
| Colesterol HDL Bajo | 10% | 13% | ns |
| Hipertrigliceridemia | 13,1% | 8,9% | ns |
| Hiperuricemia | 12,8% | 11,4% | ns |
| DM tipo 2 | 7,5% | 5,1% | ns |

2. PROPUESTA DE UN MÉTODO NO INVASIVO PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE SMet EN POBLACIÓN TRABAJADORA

2.1. Caracterización de la muestra y prevalencia de SMet.

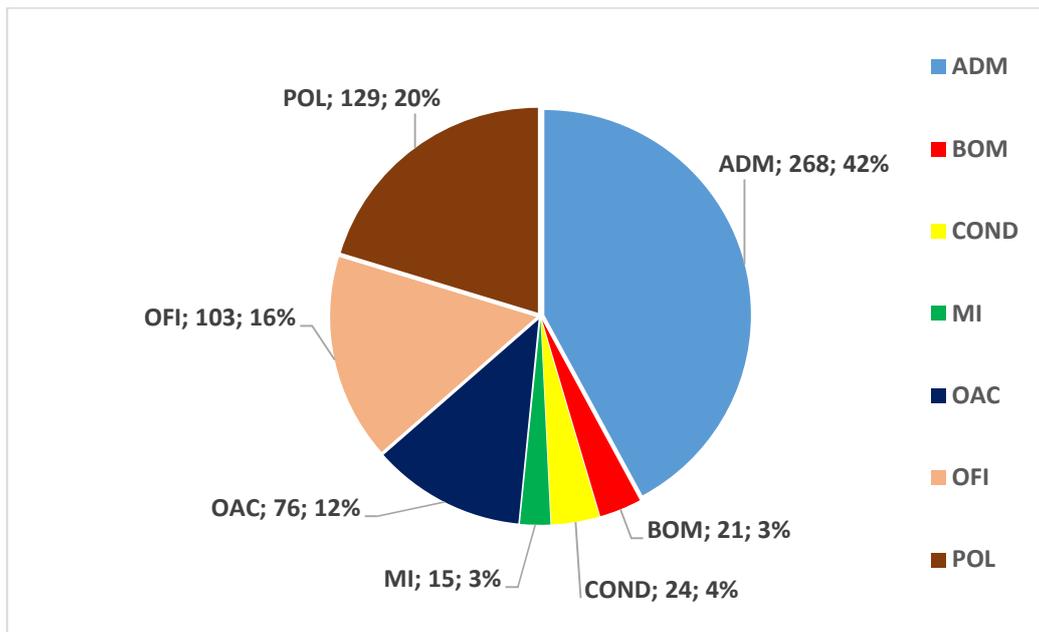
De los 636 trabajadores incluidos en la muestra, 432 eran hombres (67,9%). La edad media global fue de $45,1 \pm 8,8$ años IC 95% (44,4–45,9) años. La tabla 22 muestra las características de la muestra según variables de persona.

Tabla 22. Características de la muestra según género y grupos de edad

| Grupo Edad | Hombres | Mujeres | Total |
|-------------------|----------------|----------------|--------------|
| 18-30 | 19 4,4% | 12 5,9% | 31 4,9% |
| 31-40 | 86 19,9% | 60 29,4% | 146 23% |
| 41-50 | 170 39,4% | 94 46,5% | 264 41,5% |
| >50 | 157 36,3% | 38 18,7% | 195 30,7% |
| Total | 432 67,9% | 204 32,1% | 636 |

Por puestos de trabajo (Figura 8), el grupo de ADM es mayoritario (42,1%), seguido de POL (20,3%) y OFI (16,2%).

Figura 8. Distribución de los puestos de trabajo en la muestra.



ADM: Personal de Administración BOM: Bomberos COND: Conductores
 MI: Mandos intermedios OAC: Otras actividades OFI: Oficios POL: Policía Local

Un total de 95 trabajadores presentaron SMet, obteniendo una prevalencia global del 14,9%, IC 95% (12,3-17,9). De ellos, 84 fueron hombres y la prevalencia alcanzada fue del 19,4% (15,6% - 23,3%), y 11 mujeres que dieron lugar a una prevalencia del 5,4% (2,1% - 8,8%). La comparación entre ambas prevalencias arrojó un valor de OR cruda=4,2 ($p<0,001$).

La Tabla 23 expone las características de la muestra estudiada, los resultados según las variables independientes (prevalencias y medias) para los grupos con presencia y ausencia de SMet, y, finalmente, el análisis de regresión logística cruda y ajustada.

Las variables de persona y hábitos de salud como edad (mayor edad media), género (hombres), nivel de estudios (estudios primarios) y actividad física (sedentarios/ligera), han presentado mayor prevalencia de SMet ($p<0,001$).

Todas las variables explicativas de la Tabla 23 obtienen diferencias significativas en la regresión logística binaria. Sin embargo, sólo ICT, %PG, IMC y TAD también arrojaron diferencias significativas en el análisis multivariante ajustado.

Tabla 23. Características de la muestra según Síndrome Metabólico y regresión logística (cruda y ajustada).

| Variable | Total N=636 | Presencia de SM N=95 | Ausencia de SM N=541 | OR Cruda IC (95%) | p | OR Ajustada* IC (95%) | p |
|----------------------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|--------|--------------------------|--------|
| Edad (años) | 45,1 ± 8,8 | 51,9 ± 7,9 | 43,9 ± 8,4 | 1,13 (1,1 - 1,16) | <0,001 | | |
| Género | | | | | | | |
| Mujeres | 204 (32,1%) | 11 (5,4%) | 193 (94,6%) | 1 | | | |
| Hombres | 432 (67,9%) | 84 (19,4%) | 348 (80,6%) | 4,2 (2,2 - 8,5) | <0,001 | | |
| Nivel de Formación | | | | | | | |
| Primarios | 120 (18,9%) | 39 (32,5%) | 81 (67,5%) | 1 | | | |
| Secundarios | 285 (44,8%) | 34 (11,9%) | 251 (88,1%) | 0,3 (0,2 - 0,5) | <0,001 | | |
| Universitarios | 231 (36,3%) | 22 (9,5%) | 209 (90,5%) | 0,2 (0,1 - 0,4) | <0,001 | | |
| Tabaco | | | | | | | |
| No Fumadores | 454 (71,4%) | 65 (14,3%) | 389 (85,7%) | 1 | | | |
| Fumadores | 182 (28,6%) | 30 (16,5%) | 152 (83,5%) | 1,2 (0,7 - 1,9) | ns | | |
| Alcohol (consumo) | | | | | | | |
| Bajo | 282 (44,4%) | 35 (12,4%) | 247 (87,6%) | 1 | | | |
| Alto | 354 (55,6%) | 60 (16,9%) | 294 (83,1%) | 1,4 (0,9 - 2,3) | ns | | |
| Actividad Física | | | | | | | |
| Sedentarios / Ligera | 198 (31,1%) | 42 (21,2%) | 156 (78,8%) | 1 | | | |
| Moderada/Alta | 438 (68,9%) | 53 (12,1%) | 385 (90,3%) | 0,5 (0,3 - 0,8) | <0,05 | | |
| Variables antropométricas | | | | | | | |
| CC (cm) | 87,8 ± 12,2 | 102,7 ± 10 | 85,1 ± 10,6 | 1,2 (1,1-1,24) | <0,001 | | |
| ICC | 0,88 ± 0,09 | 0,96 ± 0,07 | 0,86 ± 0,08 | 18,3 (9,5 - 35,2) | <0,001 | | |
| ICT | 0,52 ± 0,07 | 0,61 ± 0,06 | 0,5 ± 0,06 | 23,3 (12,6 - 43,2) | <0,001 | 7,9 (2,7-23,1) | <0,001 |
| PG (%) | 29,1 ± 6,5 | 34,9 ± 5,6 | 28,1 ± 6,2 | 1,2 (1,1 - 1,24) | <0,001 | 1,4 (1,1 - 1,7) | <0,05 |
| IMC (Kg/m²) | 26,5 ± 4,1 | 31,5 ± 4,1 | 25,6 ± 3,5 | 1,5 (1,4 - 1,6) | <0,001 | 0,7 (0,6 - 0,9) | <0,05 |
| TAS (mmHg) | 118,7 ± 15,1 | 132,7 ± 12,9 | 116,2 ± 14,2 | 1,08 (1,06 - 1,1) | <0,001 | | |
| TAD (mmHg) | 76,1 ± 9,1 | 85,7 ± 8,3 | 74,4 ± 9 | 1,15 (1,1 - 1,2) | <0,001 | 1,1 (1 - 1,14) | <0,001 |
| Glucosa mg/dL | 96,7 ± 19,4 | 116,2 ± 29,8 | 93,3 ± 14,4 | 1,1 (1,07 - 1,13) | <0,001 | | |
| Colesterol-HDL mg/dL | 56,6 ± 14,6 | 48,1 ± 12,3 | 58,1 ± 14,5 | 0,93 (0,91 - 0,96) | <0,001 | | |
| Triglicéridos ** | 99 (66) | 174 (106) | 92,5 (54) | 1,01 (1,01 - 1,02) | <0,001 | | |

CC: Circunferencia de Cintura ICC: Índice Cintura-Cadera ICT: Índice Cintura-Talla PG: Peso Graso (Fórmula de Derenberg) IMC: Índice de Masa Corporal TAS: Tensión arterial sistólica TAD: Tensión arterial diastólica * Regresión logística múltiple para variables antropométricas, ajustada por edad, género, nivel de estudios y actividad física. ** Mediana y rango intercuartílico Test de Wald=236,8 p<0,001. Devianza (-2log verosimilitud)= 299,2 R² Nagelkerke=0,54 R² Cox-Snell=0,31 ns: no significativa

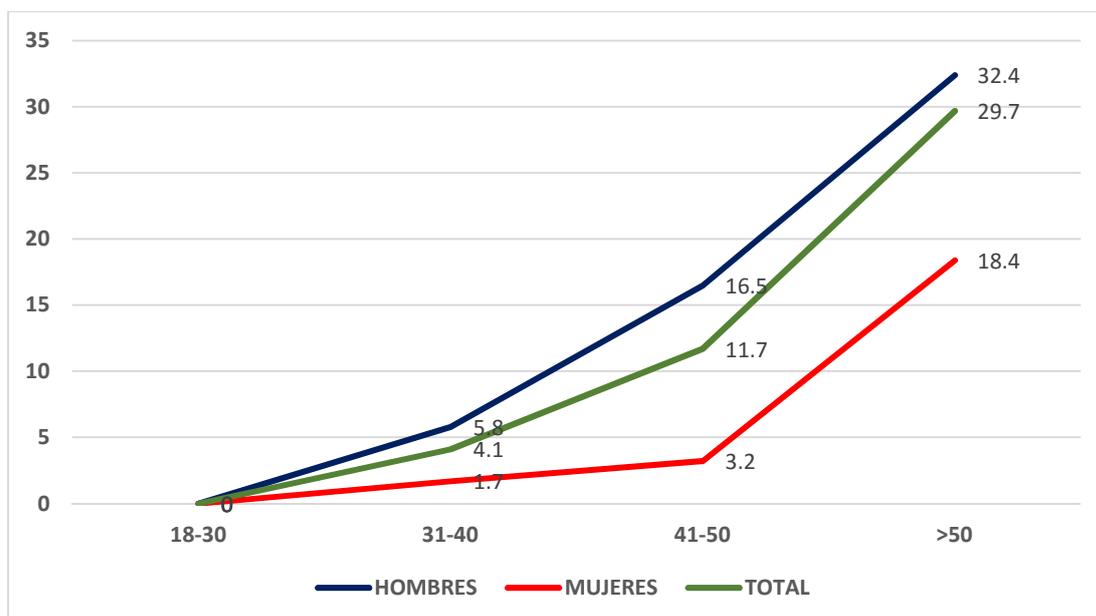
Por otra parte, la Tabla 24 recoge la distribución de los casos de SMet y número de componentes de SMet según grupos de edad y género.

Tabla 24. Prevalencia y número de componentes de SMet según edad y género.

| Grupo de Edad | Nº de componentes SMet | | | | | SMet n , (prevalencia) |
|----------------|------------------------|----|-----|----|----|---------------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| HOMBRES | | | | | | |
| 18-30 | 14 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 31-40 | 32 | 18 | 31 | 4 | 1 | 5 5,8% |
| 41-50 | 32 | 35 | 75 | 17 | 1 | 28 (16,5%) |
| >50 | 8 | 27 | 71 | 31 | 20 | 51 (32,4%) |
| MUJERES | | | | | | |
| 18-30 | 8 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 31-40 | 34 | 20 | 5 | 1 | 0 | 1 (1,7%) |
| 41-50 | 51 | 12 | 28 | 2 | 1 | 3 (3,2%) |
| >50 | 13 | 6 | 12 | 4 | 3 | 7 (18,4%) |
| TOTAL | | | | | | |
| 18-30 | 22 | 6 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| 31-40 | 66 | 38 | 36 | 5 | 1 | 6 (4,1%) |
| 41-50 | 83 | 47 | 103 | 19 | 12 | 31 (11,7%) |
| >50 | 21 | 33 | 121 | 35 | 23 | 58 (29,7%) |

La mayor prevalencia de SMet se obtiene en los grupos de mayor edad (>50 años) tanto para hombres (32,4%), como para mujeres (18,4%) y total de la muestra (29,7%). Además, se observa que el incremento de la prevalencia es constante al avanzar la edad (Figura 9).

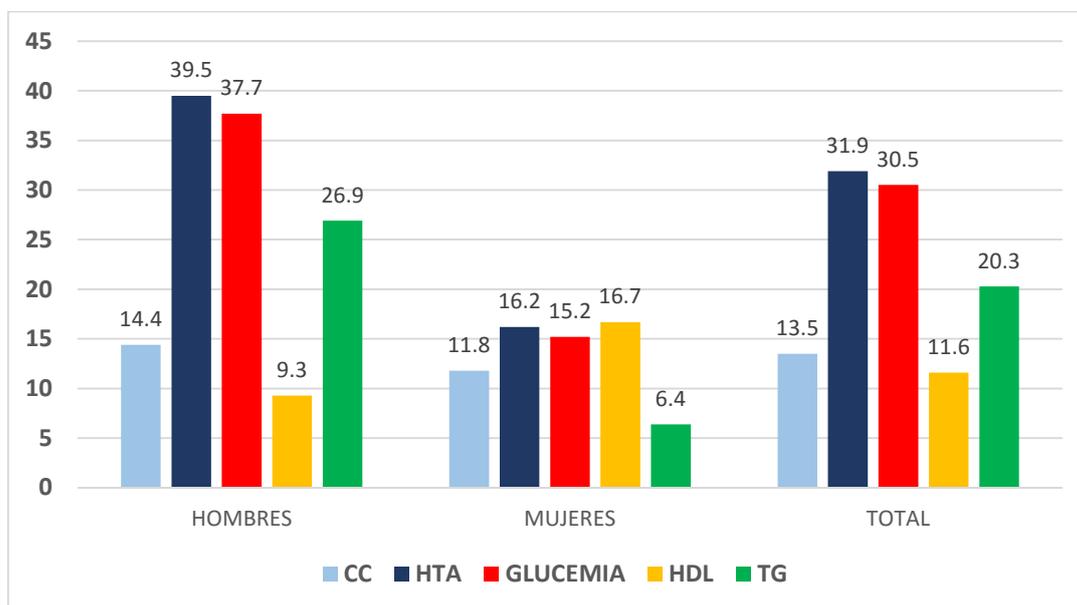
Figura 9. Evolución de la prevalencia de SMet con la edad.



Hemos visto cuál es la distribución del número de componentes de SMet acordando por grupos de edad y género.

A continuación, la Figura 10 muestra cuáles son los componentes de SMet más prevalentes. De forma global, destaca la HTA ($TA \geq 130/85$ mmHg) con un 39,5% en hombres, 16,2% en mujeres y 31,95% global. Sin embargo, en mujeres fue el colesterol HDL bajo (< 50 mg/dL) el componente más prevalente (16,7%). Después de la HTA, sobresale la hiperglucemia (Glucemia ≥ 100 mg/dL) que obtuvo una prevalencia del 30,5% sobre el total de la muestra. La obesidad abdominal, representada por la CC, estuvo elevada en el 13,5% de los trabajadores. En mujeres, el componente de SMet con menor presencia fue la hipertrigliceridemia ($TG \geq 150$ mg/dL) que afectó al 6,4%. Finalmente, sólo el 11,6% de los trabajadores mostraron valores de colesterol HDL bajo.

Figura 10. Prevalencia de los componentes de SMet según género. Datos expresados en porcentajes.



CC: Circunferencia de cintura HTA: TA \geq 130/85 mmHg HDL: Colesterol-HDL TG: Triglicéridos

Por último, el SMet afectó desigualmente a los puestos de trabajo o grupos laborales. El grupo de trabajadores de mandos intermedios (MI) obtuvo la mayor prevalencia (33%), seguido de OAC (otras actividades) que alcanzó una prevalencia de SMet del 27,6%. Se puede observar en la Tabla 25 que también ambos puestos ostentaron la mayor edad media.

Tabla 25. Prevalencia de SMet según grupo laboral.

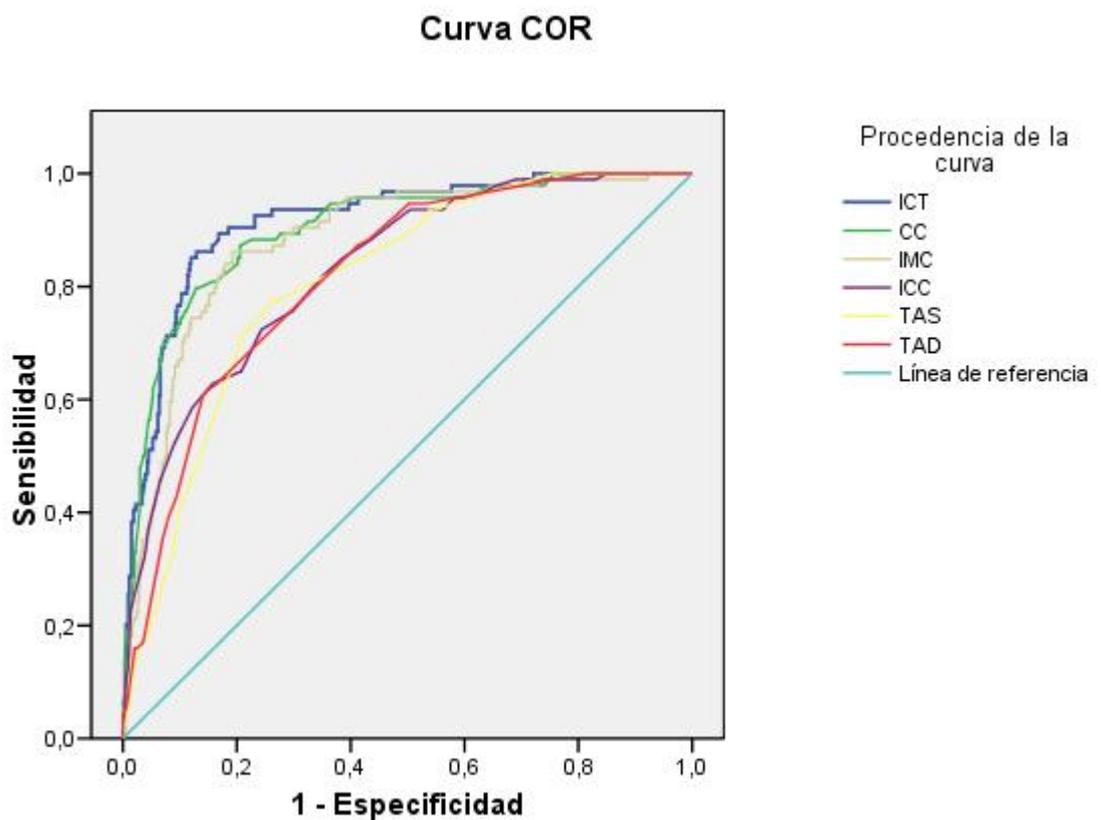
| PUESTO DE TRABAJO (N) | Prevalencia SMet | | Edad Media (S) |
|-----------------------|------------------|-------------|----------------|
| | n | Prevalencia | |
| ADM (268) | 24 | 9% | 44 (8,2) |
| BOM (21) | 1 | 5,6% | 36,2 (7,9) |
| COND (24) | 4 | 27% | 45,4 (8,9) |
| MI (15) | 5 | 33% | 50,9 (7,6) |
| OAC (76) | 21 | 27,6% | 50,4 (8) |
| OFI (103) | 25 | 24,3% | 47,4 (9) |
| POL (129) | 15 | 11,6% | 42,9 (8,3) |
| TOTAL (636) | 95 | 14,9% | 45,1 (8,8) |

ADM: Personal administración BOM: Bomberos COND: Conductores
MI: Mandos intermedios OAC: Otras actividades OFI: Oficios POL: Policía Local

2.2. Elaboración de un nuevo método no invasivo de detección precoz de SMet en población trabajadora (NIM-MetS).

El objetivo marcado era intentar conseguir un modelo predictivo de SMet basado únicamente en variables antropométricas (no invasivo). Para ello, se emplearon todas las covariables antropométricas que mostraron significación estadística en la regresión logística univariante: CC, ICT, ICC,%PG y TA. La Figura 11 muestra las curvas ROC para las variables indicadas.

Figura 11. Curvas ROC para covariables antropométricas



La variable que presentó mayor área bajo la curva (ABC) fue ICT (0,912), seguida de CC (0,899) e IMC (0,883).

Tabla 26. Área bajo la curva, puntos de corte, sensibilidad, especificidad e índice de Youden para cada variable antropométrica.

| Variable | ABC | p | IC 95% | Punto Corte | S | E | IJ |
|-------------|-------|--------|-------------|------------------------|-------|-------|------|
| ICT | 0,912 | <0,001 | 0,88-0,94 | 0,55 | 90,4% | 81,5% | 0,72 |
| IMC | 0,883 | <0,001 | 0,85 - 0,92 | 28,5 Kg/m ² | 83,2% | 82,3% | 0,66 |
| CC | 0,889 | <0,001 | 0,8 -0,94 | 94,75 cm | 84,2% | 79,8% | 0,64 |
| ICC | 0,830 | <0,001 | 0,79-0,87 | 0,9 | 81,9% | 64,5% | 0,46 |
| % PG | 0,81 | <0,001 | 0,78-0,85 | 30,5% | 81,9% | 71,7% | 0,54 |
| TAS | 0,808 | <0,001 | 0,77-0,85 | 128 mm Hg | 72,6% | 77,8% | 0,50 |
| TAD | 0,818 | <0,001 | 0,78-0,86 | 85 mm Hg | 63,2% | 86% | 0,48 |

IMC: Índice de Masa Corporal %PG: Porcentaje de peso graso TAS: Tensión arterial sistólica
TAD: Tensión arterial diastólica ICT: Índice cintura-talla ABC: Área bajo la curva
S: Sensibilidad E: Especificidad IJ: Índice Youden

A través del índice de Youden ($IJ=S + E-1$) se determinaron los umbrales (puntos o valores de de corte) para cada covariable (Tabla 26), cuanto más se aproxima a la unidad, mejor capacidad predictiva o asociativa con SMet tiene la covariable.

Los valores de corte más destacados fueron: $ICT \geq 0,55$ con una $S=90,4\%$ y $E=81,5\%$; la $CC \geq 94,75$ cm para la que obtuvo una $S=84,2\%$ y $E=79,8\%$; y el $IMC \geq 28,5$ Kg/m² que consiguió una $S=83,2\%$ y $E=82,3\%$. Para la cifras de presión sanguínea los valores de corte obtenidos fueron $TA \geq 128/85$ mm Hg.

A partir de las variables antropométricas significativas del análisis de regresión logística múltiple crudo y ajustado (Tabla 23), se han comparado tres modelos predictivos de SMet:

MODELO 1. Confeccionado con las variables antropométricas significativas y expresadas cuantitativamente: ICT, %PG, IMC, y TAD.

MODELO 2. Configurado con las mismas variables, pero expresadas de manera cualitativa dicotómica (recodificada en función de si su valor es mayor o menor que el punto de corte recogido en la Tabla 26: $ICT \geq 0,55$; $\%PG \geq 30,5\%$; $IMC \geq 28,5 \text{ Kg/m}^2$; y finalmente la presión sanguínea como HTA ($\geq 128/85 \text{ mm Hg}$).

MODELO 3. Compuesto por las mismas covariables, también expresadas de forma cualitativa dicotómica pero en esta ocasión, recodificadas a partir de los siguientes valores de corte: $ICT \geq 0,50$ (umbral propuesto por Ashwel y cols¹⁰⁷; $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ (criterio de clasificación de obesidad según las SEEDO)⁷⁵; y $TA \geq 140/90 \text{ mmHg}$ (valor de corte de hipertensión arterial propuesto por JNC-VII).

La Tabla 27 muestra los resultados de la regresión logística múltiple con valores de OR ajustados. Las variables significativas para cada Modelo predictivo fueron:

Modelo 1: Todas significativas, destacando ICT con una $OR=7,9$ (2,7–23,1).

Modelo 2: Todas significativas, excepto IMC. Destacan los valores de OR para HTA (9,1) e ICT (7,4).

Modelo 3: Todas significativas, excepto $\%PG$. Sobresalen los valores de OR para ICT (10,6) e IMC (7,7).

La Tabla 28 muestra los resultados de S, E, IV, los coeficientes de determinación de Cox-Snell y Nagelkerke y la bondad de ajuste (Hosmer-Lemeshow) para cada modelo predictivo. Se observa que los Modelos 1 y 2, a pesar de no estar configurados con las mismas variables, y modelizarse de manera cuanti o cuali, obtuvieron resultados muy similares y no se hallaron diferencias significativas entre ambos:

El Modelo 3, por su parte, arroja una Sensibilidad del 35,8% frente al 58,9% (Modelo 1) y 59,6% (Modelo 3) $p < 0,05$. También se obtuvieron diferencias significativas en la comparación de los coeficientes de determinación y bondad de ajuste.

Tabla 27. Comparación de tres modelos predictivos de SMet a partir de variables antropométricas.

| VARIABLE | MODELO 1 | | | | MODELO 2 | | | | MODELO 3 | | | |
|------------------------|-------------------------|-----|------------|-------|------------------------|-----|------------|--------|------------------------|------|------------|--------|
| | Variables cuantitativas | | | | Variables cualitativas | | | | Variables cualitativas | | | |
| | Coef. | OR | IC (95%) | p | Coef. | OR | IC (95%) | p | Coef. | OR | IC (95%) | p |
| IMC | -0,3 | 0,7 | (0,6-0,9) | <0,05 | - | - | | NS | 2,04 | 7,7 | (4,4-13,3) | <0,001 |
| %PG | 0,34 | 1,4 | (1,1-1,7) | <0,05 | 1,9 | 7 | (3,4-14,6) | <0,001 | - | - | | - |
| TAD | 0,09 | 1,1 | (1-1,14) | <0,00 | - | - | | - | - | - | | - |
| | | | | 1 | | | | | | | | |
| ICT^a | 2,06 | 7,9 | (2,7-23,1) | <0,00 | 2 | 7,4 | (3,4-16,4) | <0,001 | 2,4 | 10,6 | (3,2-35,4) | <0,001 |
| | | | | 1 | | | | | | | | |
| HTA^b | - | - | | - | 2,2 | 9,1 | (4,4-18,7) | <0,001 | 0,92 | 2,5 | (1,4-4,4) | <0,05 |

IMC: Índice de Masa Corporal. %PG: Pcentaje de peso graso TAD: Tensión arterial diastólica ICT: Índice cintura-talla
 Coef.: Coeficiente del modelo OR: Odds Ratio IC: Intervalo de confianza NS: no significativa

^a Valores transformados como logaritmo neperiano para Modelo 1

^b HTA: TA \geq 128-85 mmHg (modelo 2); TA \geq 140-90 mmHg (modelo 3)

Modelo 1: Wald=243,4 p<0,001 -2loglikelihood= 296,2

Modelo 2: Wald=241,4 p<0,001 -2loglikelihood= 296,3

Modelo 3: : Wald=117,6 p<0,01 -2loglikelihood=184,1

Tabla 28. Sensibilidad, Especificidad e Índice de Validez para los tres modelos predictivos de SMet.

| INDICADOR | MODELO 1 | MODELO 2 | MODELO 3 | p* | p** |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|----|-------|
| | Variables cuantitativas | Variables cualitativas | Variables cualitativas | | |
| Sensibilidad (S) | 58,9% | 59,6% | 35,8% | ns | <0,05 |
| Especificidad (E) | 97,6% | 95,5% | 97% | ns | NS |
| Índice de Validez (IV) | 91,8% | 90,2% | 87,9% | ns | NS |
| R² Nagelkerke | 0,55 | 0,58 | 0,43 | ns | <0,05 |
| R² Cox-Snell | 0,32 | 0,33 | 0,24 | ns | <0,05 |
| Hosmer-Lemeshow (p) | 0,91 | 0,9 | 0,7 | ns | <0,05 |

* Significación estadística entre Modelo 1 y Modelo 2

** Significación estadística entre Modelo 2 y Modelo 3

ns: no significativa

Al no mostrar diferencias significativas entre los Modelos 1 y 2 se optó por un modelo cualitativo argumentando las siguientes razones:

- El modelo cualitativo presenta más facilidad y sencillez de uso porque no emplearía fórmulas o cálculos matemáticos a partir de ecuaciones de regresión.
- El modelo cualitativo podría encajar en un árbol o algoritmo de decisión clínica, que es una herramienta más amigable para el entorno y contexto sanitario y profesional.
- Un árbol de decisión clínica sería una herramienta de screening más versátil y mejor difundida para cualquier ámbito sanitario (atención primaria de salud, atención especializada, salud laboral, sanidad penitenciaria, etc.) y cualquier profesional de la salud (medicina, enfermería, farmacia, etc.).

Por todo ello, se confeccionaron distintos árboles de decisión o clasificación a partir de metodología CHAID (Detección automática por la interacción de Chi-cuadrado). Este método enfrenta a una variable dependiente (presencia o ausencia de síndrome metabólico) con todas las covariables introducidas y las selecciona, clasificándolas de forma ordenada según el valor de la prueba Chi-² obtenida en el contraste. No obstante, el método permite la entrada forzada de alguna variable que, a criterio del investigador o clínico, considere relevante.

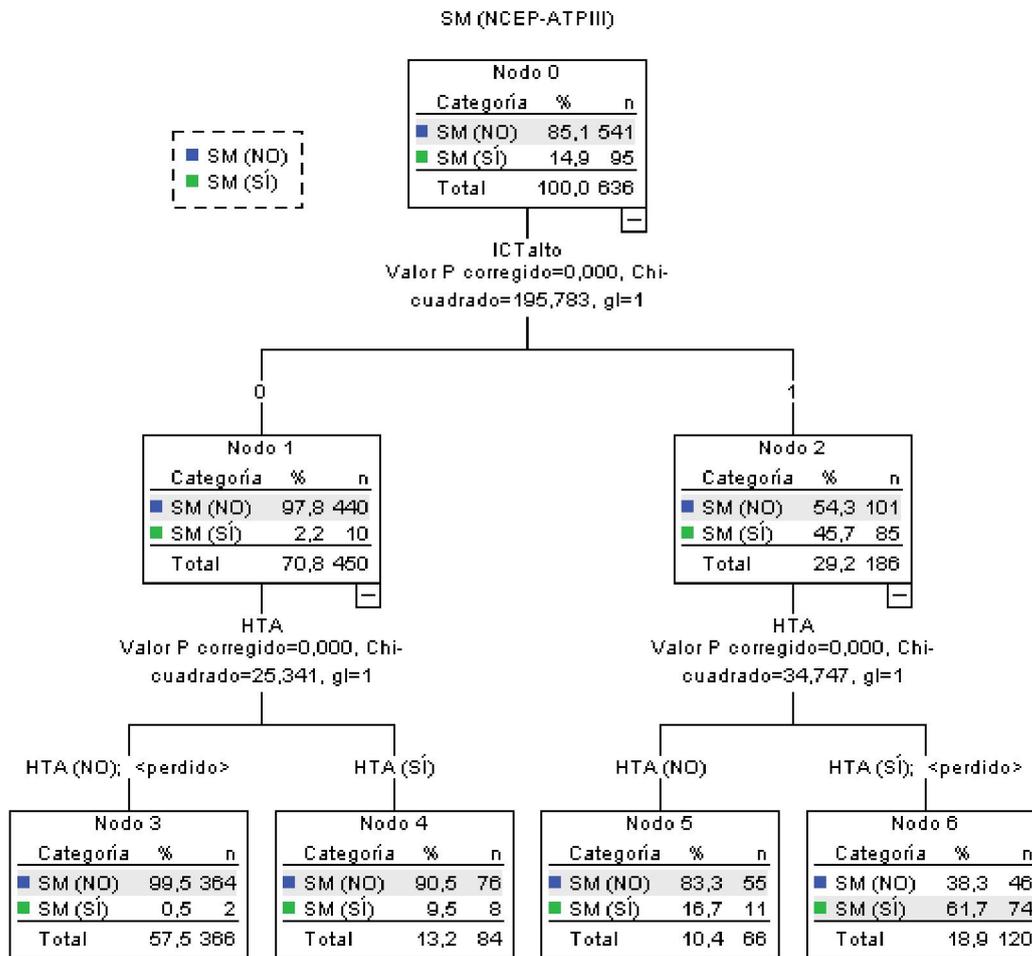
Para la elaboración de dichos algoritmos se han modificado los criterios de crecimiento de los árboles:

- Número de sujetos mínimo para los nodos parentales y filiales.
- Forzando la entrada de alguna de las variables independientes.

A continuación se muestran varios algoritmos de clasificación obtenidos con las tres covariables del Modelo 2:

- $ICT \geq 0,55$
- $\% PG \geq 30,5\%$
- HTA (TA $\geq 128/85$ mmHg)

Figura 12. Árbol de clasificación nº1 (ICT, HTA, %PG). Sin variables forzadas.



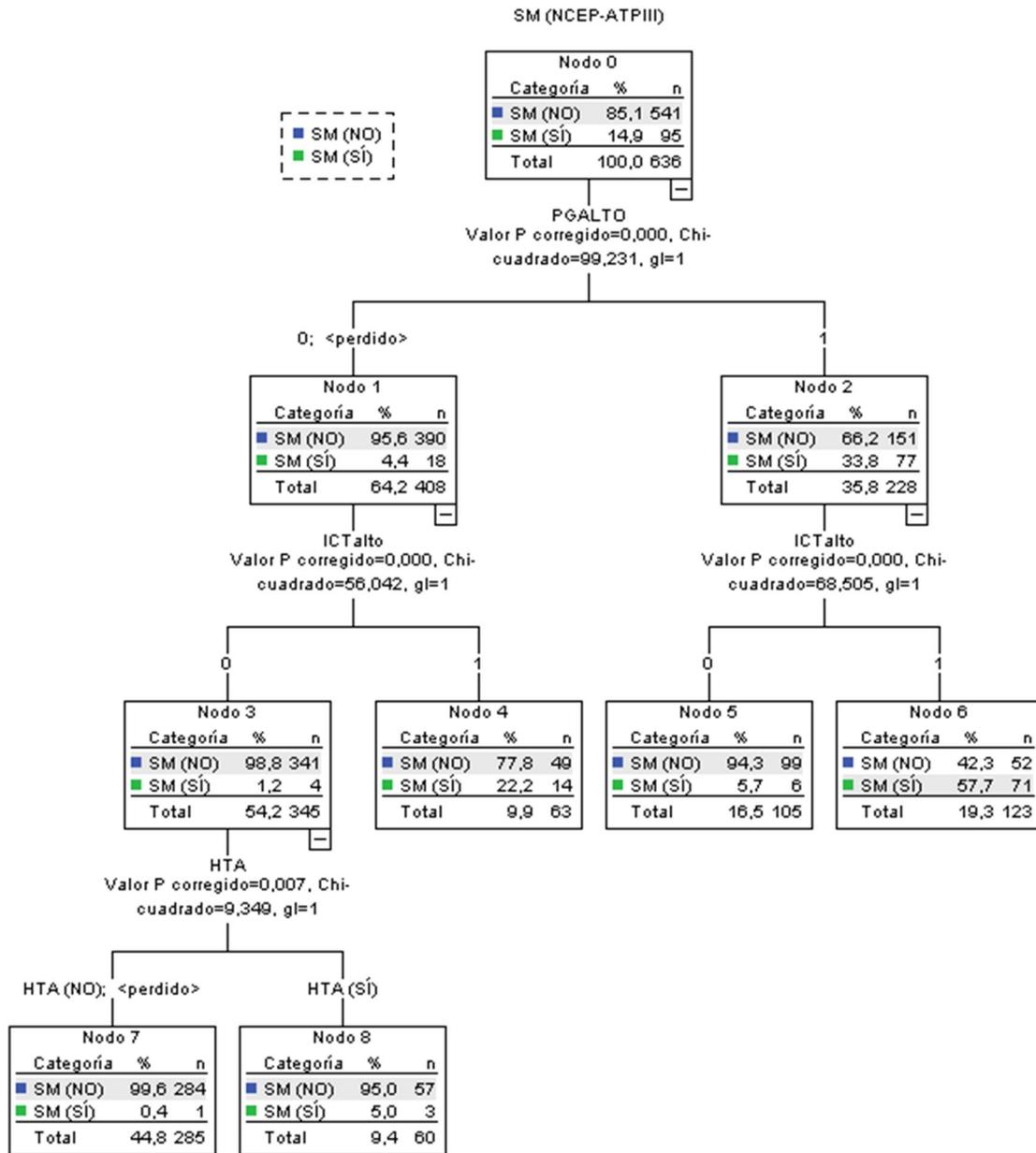
Clasificación

| | Pronosticado | | |
|--------------------------|--------------|--------------|---------------------|
| | SM (NO) | SM (Sí) | Porcentaje correcto |
| Observado | | | |
| SM (NO) | 495 | 46 | 91.5% |
| SM (Sí) | 21 | 74 | 77.9% |
| Porcentaje global | 81.1% | 18.9% | 89.5% |

Método de crecimiento: CHAID
Variable dependiente: SM (NCEP-ATPIII)

Figura 13. Árbol de clasificación N° 2 (ICT, %PG, HTA).

Variable forzada para entrar en modelo: %PG.



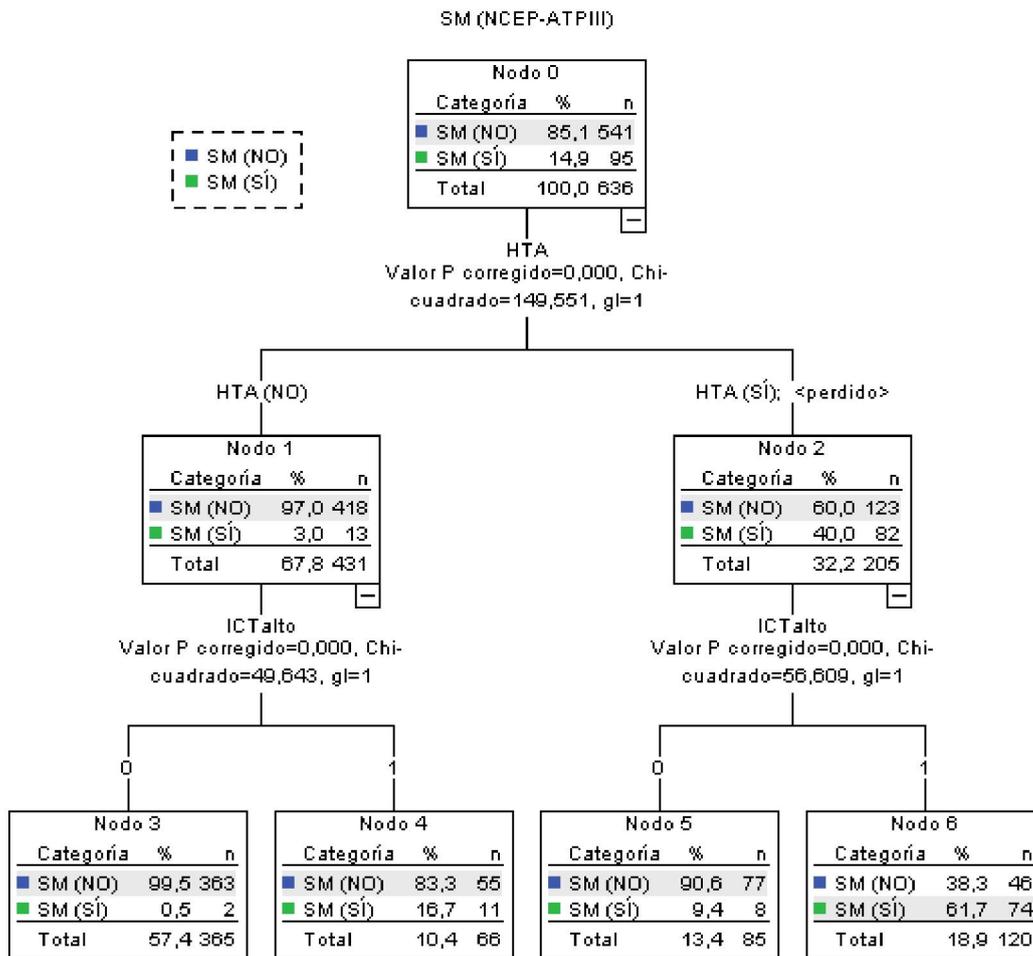
Clasificación

| Observado | Pronosticado | | Porcentaje correcto |
|-------------------|--------------|---------|---------------------|
| | SM (NO) | SM (SÍ) | |
| SM (NO) | 489 | 52 | 90.4% |
| SM (SÍ) | 24 | 71 | 74.7% |
| Porcentaje global | 80.7% | 19.3% | 88.1% |

Método de crecimiento: CHAID
Variable dependiente: SM (NCEP-ATPIII)

Figura 14. Árbol de clasificación N° 3 (ICT, HTA, %PG).

Variable forzada: HTA.

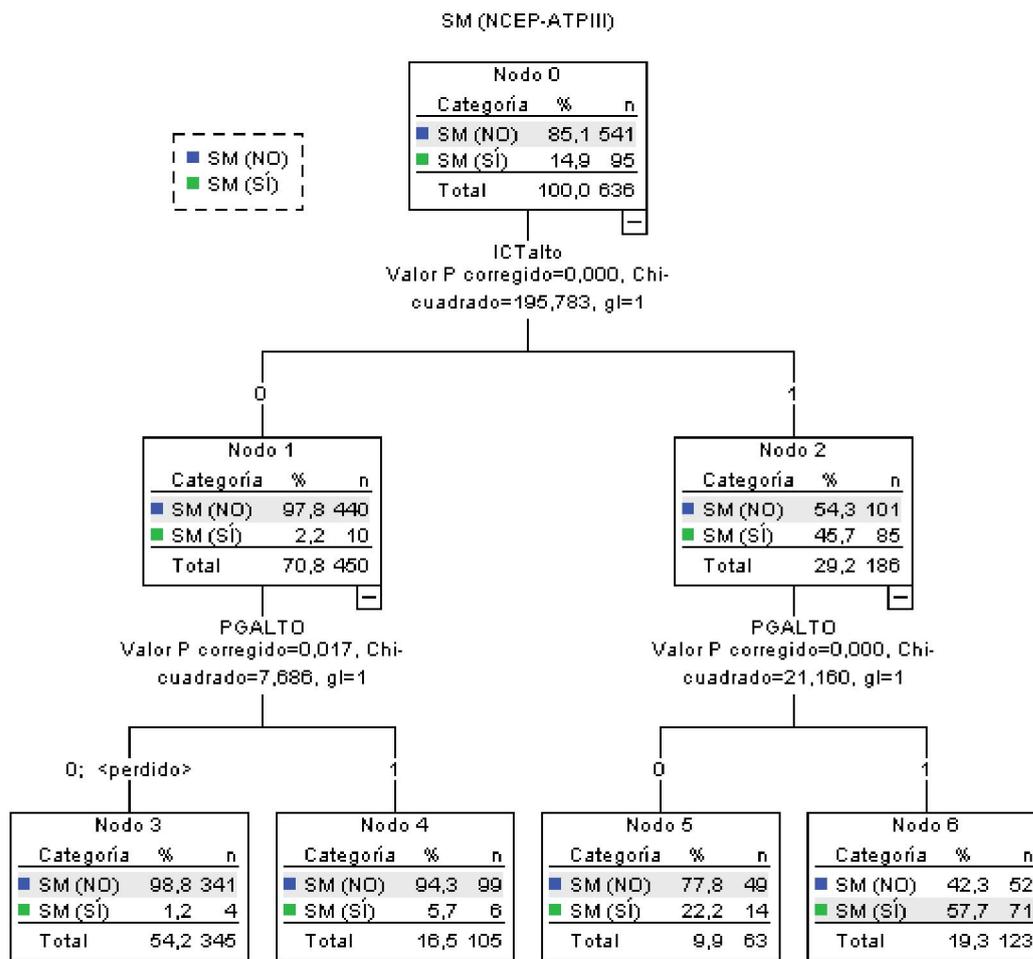


Clasificación

| Observado | Pronosticado | | |
|-------------------|--------------|---------|---------------------|
| | SM (NO) | SM (SÍ) | Porcentaje correcto |
| SM (NO) | 495 | 46 | 91.5% |
| SM (SÍ) | 21 | 74 | 77.9% |
| Porcentaje global | 81.1% | 18.9% | 89.5% |

Método de crecimiento: CHAID
Variable dependiente: SM (NCEP-ATPIII)

Figura 15. Árbol de clasificación N° 3 (ICT, %PG).

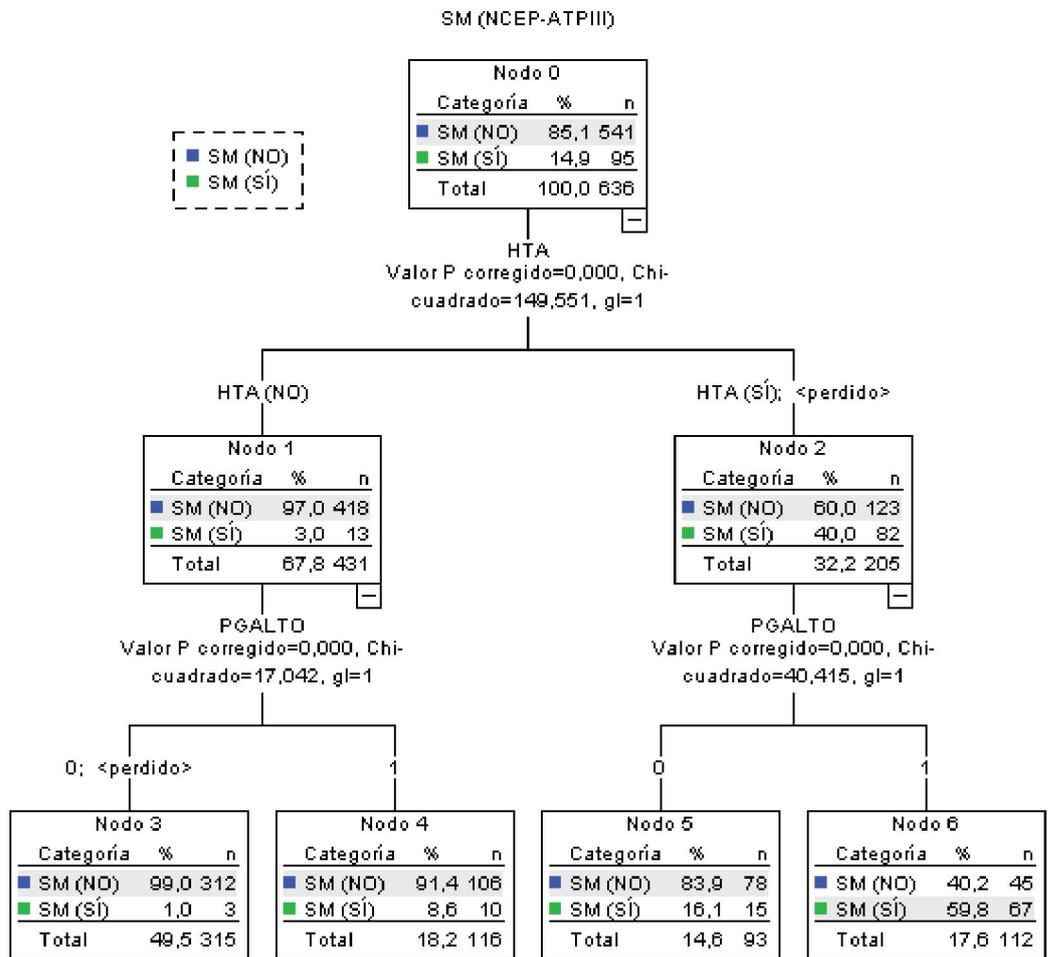


Clasificación

| Observado | Pronosticado | | |
|--------------------------|--------------|--------------|---------------------|
| | SM (NO) | SM (SÍ) | Porcentaje correcto |
| SM (NO) | 489 | 52 | 90.4% |
| SM (SÍ) | 24 | 71 | 74.7% |
| Porcentaje global | 80.7% | 19.3% | 88.1% |

Método de crecimiento: CHAID
Variable dependiente: SM (NCEP-ATPIII)

Figura 16. Árbol de clasificación N° 4 (%PG, HTA)



Clasificación

| Observado | Pronosticado | | |
|--------------------------|--------------|--------------|---------------------|
| | SM (NO) | SM (Sí) | Porcentaje correcto |
| SM (NO) | 496 | 45 | 91.7% |
| SM (Sí) | 28 | 67 | 70.5% |
| Porcentaje global | 82.4% | 17.6% | 88.5% |

Método de crecimiento: CHAID

Variable dependiente: SM (NCEP-ATPIII)

Los valores de χ^2 de Pearson obtenidos para las tres covariables en los árboles de decisión clínica han sido de 195,783 (ICT), 149,55 (HTA) y 99,23 (%PG). Por tanto, al conseguir el ICT el mayor nivel de significación (valor de χ^2 más alto) fue la variable seleccionada para proporcionar la primera clasificación (nodos filiales nº 2 y nº 3). La variable HTA obtuvo el segundo valor más alto de χ^2 y se seleccionó como segunda variable de clasificación (nodos filiales nº3, nº 4, nº5 y nº 6).

De todos los árboles obtenidos, el que ha presentado mayor capacidad predictiva (Figura 12) cumplía los siguientes criterios: ninguna variable independiente forzada, nº mínimo de sujetos en nodo parental (100), nº mínimo de sujetos en nodo filial (50).

Por tanto, este algoritmo se propone como método no invasivo (Non Invasive Method NIM) de screening para la detección precoz de SMet. Este método ha sido bautizado como NIM-MetS. La Tabla 29 recoge los principales indicadores para NIM-MetS.

Tabla 29. NIM-MetS. Indicadores de eficacia, seguridad y predicción.

| Indicador | Valor | IC 95% |
|--|--------------|---------------|
| Sensibilidad | 77,9% | 69 – 93,9 |
| Especificidad | 91,5% | 89,1 – 93,9 |
| Valor Predictivo Positivo (VP+) | 61,7% | 52,6 – 70,8 |
| Valor Predictivo Negativo (VP-) | 95,9% | 94,1 – 97,7 |
| Índice de Validez (IV) | 89,5% | 87 – 97,7% |
| Razón de verosimilitud positiva (RV+) | 9,2 | 6,8 – 12,3 |
| Razón de verosimilitud negativa (RV-) | 0,24 | 0,17 – 0,35 |
| Índice de Youden | 0,69 | 0,6 – 0,8 |

IC: Intervalo de Confianza

Interpretación de NIM-MetS.

Según este modelo de predicción precoz de SMet, aquellos trabajadores, con independencia del género y edad, que presentan un $ICT < 0,55$ y $TA < 128/85$ mm Hg, tendrán una probabilidad de padecer SMet del 0,5%. En sujetos con $ICT < 0,55$ y $HTA \geq 128/85$ mmHg, la probabilidad de presentar

SMet es del 9,5%. Por el contrario, en trabajadores con $ICT \geq 0,55$ y $HTA < 128/85$ mmHg la probabilidad de sufrir SMet es del 16,7%; y finalmente, para aquellos sujetos con $ICT \geq 0,55$ y $HTA \geq 128/85$ mmHg presentarán una probabilidad de padecer SMet del 61,7%.

2.3. Validación del NIM-MetS. Estudio de pruebas diagnósticas.

Para comprobar la validez y seguridad del modelo propuesto, se ha llevado a cabo un estudio de pruebas diagnósticas, aplicando este método a una nueva muestra de trabajadores. Se han seleccionado aleatoriamente y estratificados por edad y sexo, a 550 nuevos trabajadores, con una edad media de $44,8 \pm 8,3$ años, y de los cuales 358 fueron hombres (65,1%). Como prueba de referencia para el contraste diagnóstico se ha empleado la guía de definición de NCEP-ATPIII (2005).

La Tabla 30 muestra los criterios diagnósticos y las probabilidades de presentar SMet según NIM-MetS. Se observa que, en función de las dos variables del método (ICT – HTA), se pueden dar cuatro situaciones con una probabilidad distinta de presentar SMet. Este método de diagnóstico precoz considera “caso” de SMet aquellos trabajadores que reúnen ambos criterios positivos, o sea, $ICT \geq 0,55$ ($ICT=1$) y $TA \geq 128/85$ mm Hg ($HTA=1$); y por tanto, presentar una probabilidad de padecer SMet mayor del 61%.

Tabla 30. Criterios de clasificación de NIM-MetS. Probabilidad de desarrollo de SMet según el nuevo método (algortimo de clasificación).

| ICT | HTA | P (SMet +) | Clasificación según NIM-MetS |
|----------|----------|--------------|------------------------------|
| 0 | 0 | 0,5% | No |
| 0 | 1 | 9,5% | No |
| 1 | 0 | 16,9% | No |
| 1 | 1 | 61,7% | SÍ |

ICT=0 si $ICT < 0,55$

ICT=1 si $ICT \geq 0,55$

HTA=0 si $TA < 128/85$ mmHg

HTA=1 si $TA \geq 128/85$ mmHg

Por lo que respecta a la validación del método NIM-MetS, de los 550 trabajadores, 83 fueron diagnosticados de SMet según NCEP-ATPIII. El nuevo método propuesto identificó a 76 de los 83 sujetos con SMet y a 447 de los 467 sujetos exentos de SMet (Tabla 31), consiguiendo una sensibilidad 91,6%, una especificidad del 95,7%, el índice de validez fue del 94,2%, y el índice Kappa de concordancia clínica fue del 0,82.

Tabla 31. Validación de NIM-Mets. Estudio de pruebas diagnósticas

| | | Prueba de Referencia NCEP-ATP III | | |
|---|----------|--|----------|-------|
| | | Positivo | Negativo | Total |
| NIM- METS | Positivo | 76 | 20 | 96 |
| | Negativo | 7 | 447 | 454 |
| | Total | 83 | 467 | 550 |
| Indicadores de eficacia, seguridad y validez | | | | |
| Sensibilidad | | 91,6% (85 - 98.2) | | |
| Especificidad | | 95,7% (93,8 - 97,7) | | |
| VP + | | 79,2% (70,5 - 87,8) | | |
| VP - | | 79,2% (70,5 - 87,8) | | |
| IV | | 95,1% (93,2 - 97) | | |
| RV + | | 21,4 (13,9 - 33) | | |
| RV - | | 0,09 (0,04 - 0,18) | | |
| IJ | | 0,87 (0,81 - 0,94) | | |
| I. Kappa | | 0,82 (0,75 -0,89) | | |

NIM-MetS: Non invasive method for the early detection of MetS

VP (+): Valor Predictivo Positivo VP (-): Valor Predictivo Negativo IV: Índice de validez

RV (+): Razón de verosimilitud positiva RV(-): Razón de verosimilitud negativa

IJ: Índice de Youden I. Kappa: Índice de Kappa de Cohen

2.4. Aplicación informática para ordenadores y dispositivos móviles.

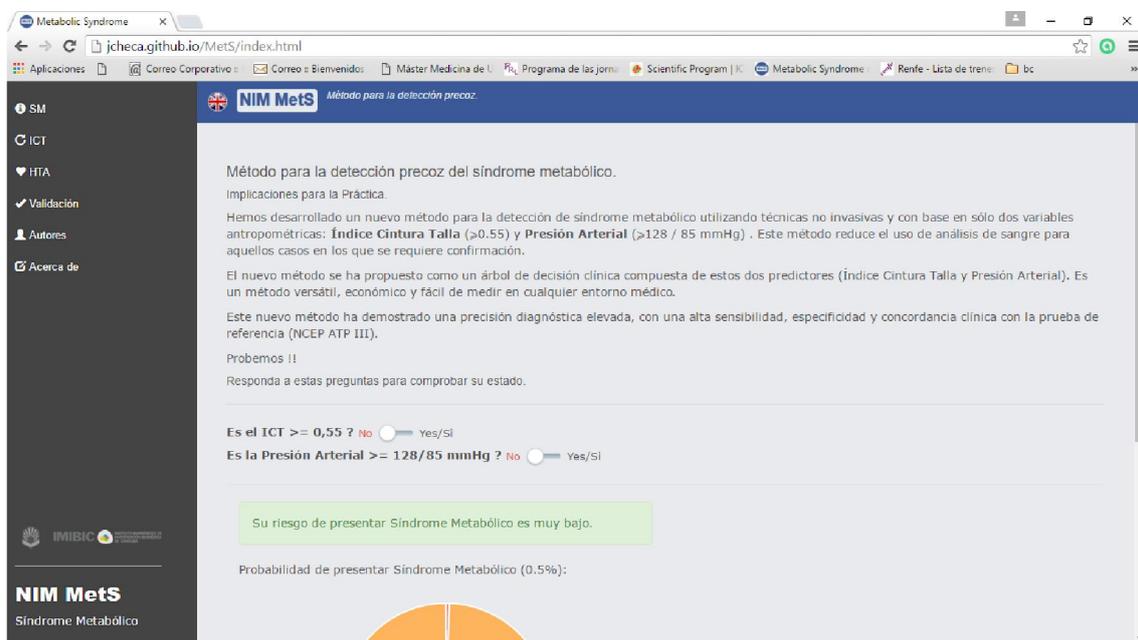
Desarrollada gracias a la colaboración de D. José Checa Claudel, Analista-Programador del Área de Nuevas Tecnología, Soporte a la Docencia e Investigación de la Universidad de Córdoba.

Se trata de una "**webapp**", que desarrolla un nuevo método no invasivo de detección precoz de Síndrome Metabólico (SMet) en población sana. Este desarrollo web puede ser empaquetado en una "apps" para dispositivos móviles.

Se puede consultar desde cualquier dispositivo y actualizar los contenidos directamente en el servidor, sin necesidad de distribuir la aplicación de nuevo por cada actualización.

Se ha realizado con los estándares HTML5, CSS y JavaScript, junto con entornos de programación actuales, AngularJS de Google, Bootstrap de Twitter y APIs de dominio público para los gráficos Charts.js.

Figura 17. Webapp NIM-MetS. Página de inicio.



Se han hecho dos versiones, en idiomas español e inglés. El desarrollo se ha realizado con **open-software**, para que pueda ser compartido por la comunidad de programadores (visto y usado sin fines

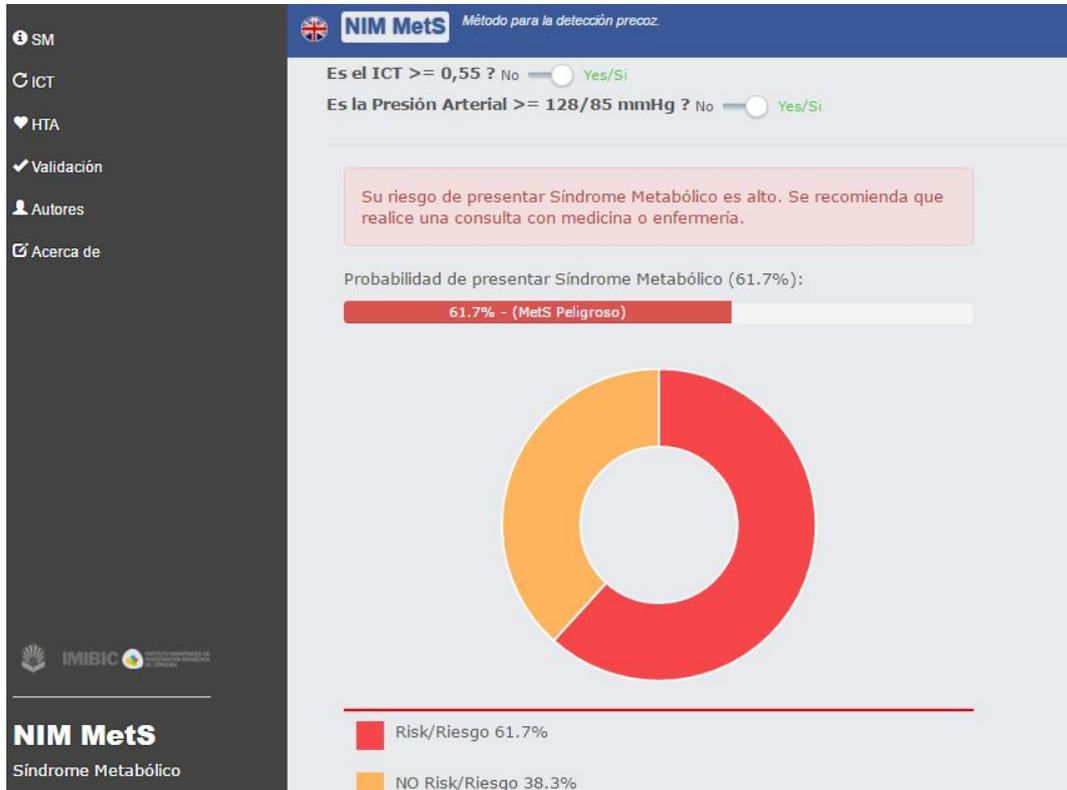
comerciales). Con este fin ha sido depositado en el repositorio más importante de programación actual, <http://github.com>

Está disponible para su uso, descarga y distribución de forma totalmente gratuita en <http://jcheca.github.io/MetS>

Los apartados que componen la app son los siguientes:

- Información sobre el síndrome metabólico.
- Las variables que componen el método y la forma correcta de medir la circunferencia de la cintura y la presión sanguínea.
- La validación de NIM-MetS.
- Información sobre los autores del estudio.
- El artículo aceptado y publicado en "European Journal of Cardiovascular Nursing".
- Información sobre el soporte técnico (Acerca de).

Figura 18. Webapp NIM-MetS. Representación de la probabilidad de SMet según variables introducidas.



3. Reproducibilidad y validación del método NIM-MetS en una macromuestra de trabajadores de otra comunidad autónoma

3.1. Características de la muestra.

De los 60.799 trabajadores, 34.827 eran hombres (57,3%). La edad media global fue 40 (10,4) IC95% (40,3-40,1) años. Los hombres presentaron mayores valores promedio que las mujeres en todos los indicadores antropométricos y analíticos ($p < 0,001$), salvo en el %PG y C-HDL. (Tabla 32).

La prevalencia de fumadores fue del 34,8% (36,6% en hombres y 32,5% en mujeres), y de obesidad del 17,6% (20% en hombres y 14,45% en mujeres). En cuanto al tratamiento farmacológico, el 6,6% se hallaba en tratamiento antihipertensivo, el 3,2% hipolipemiante y el 1,73% con antidiabéticos.

Finalmente, la prevalencia global de MetS fue del 9,02%, obteniendo para hombres el 11,8% y para mujeres el 5,4% ($p < 0,001$).

3.2. Validación de NIM-MetS

La Tabla 33 muestra los resultados del estudio de pruebas diagnósticas tras aplicar el método NIM-Mets en la muestra frente a NCEP-ATPIII como prueba de referencia.

Globalmente, los indicadores de validez del método NIM-MetS fueron los siguientes: Sensibilidad= 54,7% (53,4-56), Especificidad= 94,9% (94,7-95), e Índice de Validez= 91,2% (91-91,5). La sensibilidad fue mayor en hombres (59,4%) que en mujeres (40,9%).

Por lo que respecta a los indicadores de seguridad de NIM-MetS, los resultados en la muestra total fueron los siguientes: VP (+)= 51,3% (50-52,6) y VP (-) = 95,5 (95,3-95,7). Por género, el VP (+) fue mayor en hombres (51,4%) que en mujeres (50,8%), mientras que el VP (-) fue mayor en mujeres (96,7%) que en hombres (94,5%).

Finalmente, el índice de Youden (IJ) global fue de 0,5 (0,48-0,51), superior en hombres (0,52) frente a mujeres (0,39).

Tabla 32. Características de la macromuestra de trabajadores (Islas Baleraes)

| Variable | Total n=60.799 | Hombres= 34.827 | Mujeres = 25.972 | p |
|-------------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|--------|
| Edad | 40 (39,9 - 40,1) | 40,4 (40,3 - 40,5) | 39,5 (39,3 - 39,6) | <0,001 |
| Fumadores (Sí) n, % | 21.177 34,8% | 12.746 36,6 | 8.431 32,5 | <0,001 |
| IMC (Kg/m²) | 26,1 (26 - 26,1) | 26,9 (26,8 - 26,9) | 25 (25 - 25,1) | <0,001 |
| CC (cm) | 82,95 (82,9 - 83) | 88,6 (88,5 - 88,7) | 75,4 (75,3 - 75,5) | <0,001 |
| ICT | 0,49 (0,49 - 0,49) | 0,51 (0,50 - 0,51) | 0,47 (0,46 - 0,47) | <0,001 |
| ABSI | 0,0735 (0,073 -0,0735) | 0,0735 (0,0735 -0,0735) | 0,07 (0,07 -0,07) | <0,001 |
| %PG | 28,9 (28,9 - 29) | 25,3 (25,3 - 25,4) | 33,7 (33,6 - 37,8) | <0,001 |
| TAS (mmHg) | 120,8 (120,6 -120,9) | 125,4 (125,2 - 125,6) | 114,6 (114,4 - 114,8) | <0,001 |
| TAD (mmHg) | 73,6 (73,5 - 73,7) | 76 (75,9 -76,1) | 40,4 (70,3 - 70,5) | <0,001 |
| Glucosa (mg/dL) | 88,3 (88,1- 88,5) | 90,6 (90,4 - 90,8) | 85,2 (85 - 85,4) | <0,001 |
| Colesterol (mg/dl) | 195,2 (194,9 - 195,5) | 196,9 (196,5 -197,3) | 193 (192,6 - 193,4) | <0,001 |
| C-HDL (mg/dL) | 52,4 (52,3 - 52,5) | 50,5 (50,4 - 50,6) | 55 (54,9 - 55,1) | <0,001 |
| C-LDL (mg/dL) | 121,2 (120,9 - 121,5) | 121,8 (121,4 - 126,2) | 120,5 (120 - 120,9) | <0,001 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 109,3 (108,7 - 109,9) | 125,3 (124,4 - 126,2) | 88,8 (88,2 - 89,4) | <0,001 |
| SMet (NCEP-ATPIII) | 5.487 9% | 4.097 11,8% | 1.390 5,4% | <0,001 |

IMC: Índice de Masa Corporal CC: Circunferencia cintura ICT: Índice cintura-talla ABSI: A body shape index %PG: porcentaje de peso graso

TAS: Tensión arterial sistólica TAD: Tensión arterial diastólica C-HDL: Colesterol HDL C-LDL: Colesterol-LDL

Tabla 33. Estudio de pruebas diagnósticas de NIM-MetS frente a NCEP-ATPIII

| PRUEBA DE REFERENCIA NCEP ATP III | | | | | | | | | | |
|--|--------------|--------------|-----------|--------------|----------------|-----------|--------------|----------------|-----------|--------------|
| | | TOTAL | | | HOMBRES | | | MUJERES | | |
| | | Sí | No | Total | Sí | No | Total | Sí | No | Total |
| NIM - Mets | Yes | 3.001 | 2.850 | 5.851 | 2.433 | 2.300 | 4.733 | 568 | 550 | 1.118 |
| | No | 2.486 | 52.462 | 54.948 | 1.664 | 28.430 | 30.094 | 822 | 24.032 | 24.854 |
| | Total | 5.487 | 55.312 | 60.799 | 4.097 | 30.730 | 34.827 | 1.390 | 24.582 | 25.972 |

Indicadores de eficacia IC 95%

| | | | |
|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Sensibilidad | 54,7 (53,4 – 56) | 59,4 (57,9 – 60,9) | 40,9 (38,2 – 43,5) |
| Especificidad | 94,9 (94,7 – 95) | 92,5 (92,2 – 92,8) | 97,8 (97,6 – 98) |
| VP (+) | 51,3 (50 – 52,6) | 51,4 (50 – 52,8) | 50,8 (47,8 – 53,8) |
| VP (-) | 95,5 (95 – 95,7) | 94,5 (94,2 – 94,7) | 96,7 (96,5 – 96,9) |
| Índice de Validez | 91,2 (91 – 91,5) | 88,6 (88,3 – 89) | 94,7 (94,4 – 95) |
| RV (+) | 10,6 (10,2 – 11,1) | 7,9 (7,6 – 8,3) | 18,3 (16,5 – 20,3) |
| RV (-) | 0,48 (0,46 – 0,49) | 0,44 (0,42 – 0,46) | 0,6 (0,58 – 0,63) |
| Índice de Youden | 0,50 (0,48 – 0,51) | 0,52 (0,5 – 0,53) | 0,39 (0,36 – 0,41) |

NIM-MetS: Non invasive method for the early detection of MetS VP (+): Valor Predictivo Positivo VP (-): Valor Predictivo Negativo
 RV (+): Razón de verosimilitud positiva RV(-): Razón de verosimilitud negativa

Tabla 34. Área bajo la curva y valores de corte para ICT según edad y género

| Grupos de Edad (años) | N | Prevalencia SMet (%) ^a | ABC (IC 95%) | VC | S (%) | E (%) | IJ |
|-----------------------|--------|-----------------------------------|---------------------|--------------|-------|-------|-------|
| H O M B R E S | | | | | | | |
| 20-30 | 6.825 | 3,05 | 0,92 (0,9 - 0,95) | 0,553 | 80,3 | 93,4 | 0,74 |
| 31-40 | 11.623 | 7,5 | 0,88 (0,86 - 0,89) | 0,55 | 77,4 | 88,1 | 0,65 |
| 41-50 | 10.080 | 14,9 | 0,82 (0,81 - 0, 83) | 0,561 | 66,4 | 87,7 | 0,541 |
| ≥51 | 6.659 | 23,1 | 0,75 (0,74 - 0,77) | 0,563 | 58,9 | 83,01 | 0,42 |
| Total | 34.827 | 11,8 | 0,84 (0,83 - 0,85) | 0,558 | 66,7 | 88,8 | 0,555 |
| M U J E R E S | | | | | | | |
| 20-30 | 5.715 | 1,1 | 0,90 (0,85 - 0,95) | 0,514 | 82 | 84 | 0,736 |
| 31-40 | 8.529 | 2,7 | 0,91 (0,89 - 0,93) | 0,525 | 80,3 | 90,8 | 0,71 |
| 41-50 | 7.641 | 6,6 | 0,91 (0,89 - 0,93) | 0,525 | 80,3 | 90,8 | 0,71 |
| ≥51 | 4.087 | 14,4 | 0,75 (0,73 - 0,77) | 0,55 | 48,4 | 90,5 | 0,39 |
| Total | 25.972 | 5,4 | 0,85 (0,84 -0,86) | 0,525 | 65,1 | 88,7 | 0,54 |
| T O T A L | | | | | | | |
| 20-30 | 12.540 | 2,1 | 0,92 (0,9 - 0,94) | 0,531 | 84,4 | 90,1 | 0,745 |
| 31-40 | 19.792 | 5,5 | 0,9 (0,89 - 0,91) | 0,541 | 78,2 | 88,5 | 0,67 |
| 41-50 | 17.721 | 11,3 | 0,83 (0,82 - 0,84) | 0,544 | 69,6 | 84,3 | 0,539 |
| ≥51 | 10.746 | 19,8 | 0,76 (0,75 - 0,77) | 0,558 | 57 | 85,3 | 0,423 |
| Total | 60.799 | 9 | 0,85 (0,84 - 0,86) | 0,544 | 68,5 | 87 | 0,556 |

^a SMet según criterios NCEP ATPIII ABC: Área bajo la curva VC: valores de corte S: Sensibilidad E: Especificidad IJ: índice de Youden

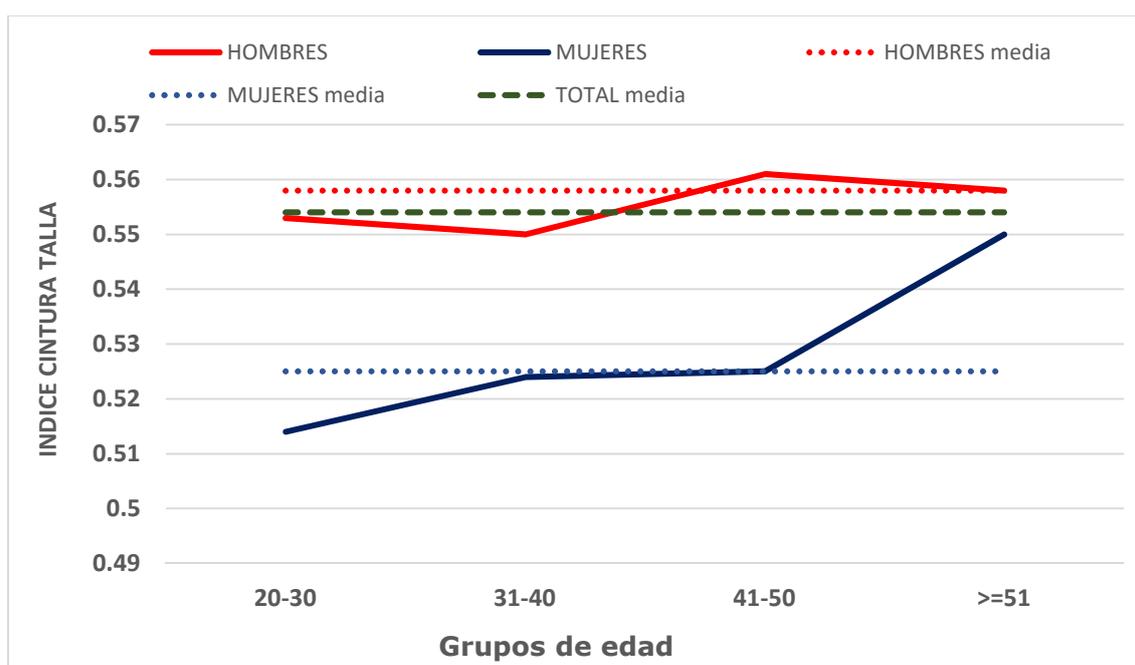
3.3. Comparación y comportamiento del valor de corte de ICT ($\geq 0,55$) según género y edad.

Un segundo aspecto a tratar fue comparar el valor de corte para ICT propuesto por NIM-MetS ($ICT \geq 0,55$) con el obtenido en la muestra de estudio, así como determinar la variabilidad del mismo según género y en diferentes estratos de edad (Tabla 34).

En la muestra total ($n=60.799$) el valor de corte obtenido para ICT ha sido de 0,544. En el grupo de hombres ($n=34.827$) el umbral resultante fue 0,558 y para mujeres ($n= 25.972$) fue de 0,525.

Se observa como el punto de corte va aumentando con la edad. Para hombres osciló entre 0,553 (20-30 años) y 0,563 (≥ 51 años), mientras que para mujeres estuvo comprendido entre 0,514 (20-30 años) y 0,55 (≥ 51 años). Las diferencias entre los valores de los puntos de corte de hombres y mujeres se van estrechando con el aumento de edad (Figura 19). De forma global, la diferencia promedio (d) entre hombres y mujeres fue de 0,033 ($d= 0,558-0,525$). Por grupos de edad, la mayor diferencia (0,039) se estableció en el grupo más joven, y la menor (0,013) fue para el grupo de mayor edad,

Figura 19. Valores de corte para ICT según género y grupos de edad.

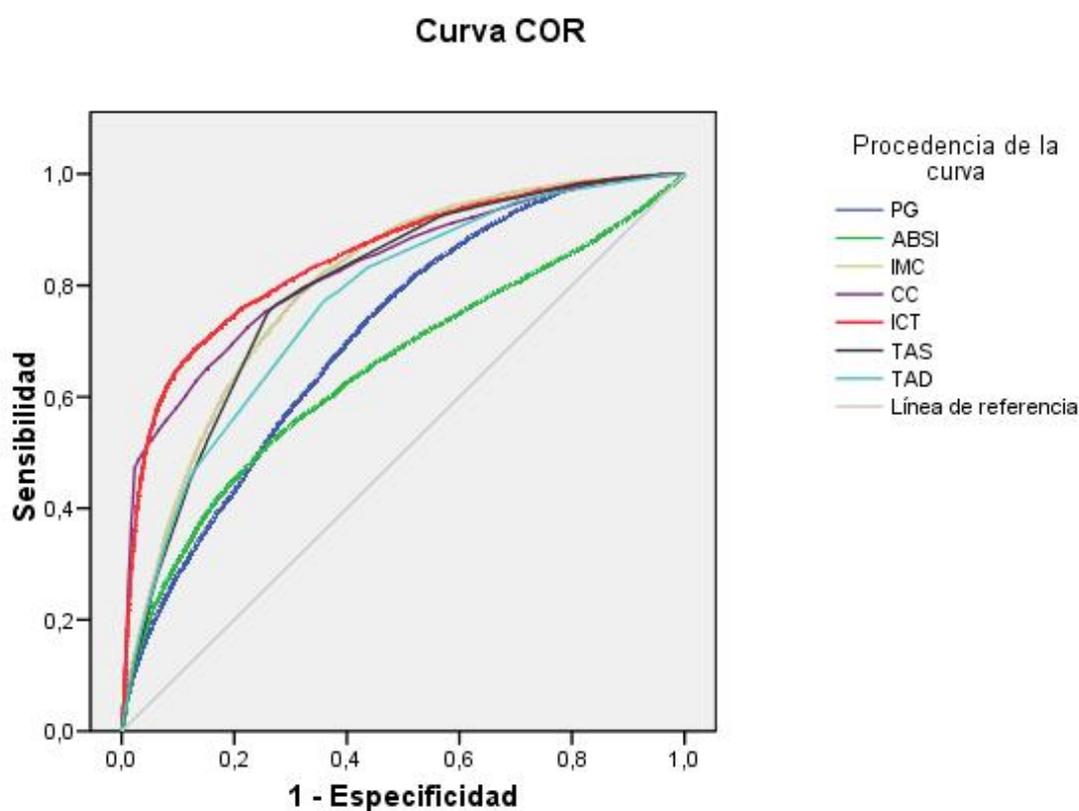


3.4. Reproducibilidad de NIM-MetS y nuevo método propuesto

A continuación se pretendió conocer el grado de reproducibilidad del NIM-MetS y proponer las modificaciones y adaptaciones requeridas en función de los resultados obtenidos. Para ello, se siguió el procedimiento originario para la construcción del NIM-MetS: 1) selección de las variables antropométricas con mayor capacidad predictiva de MetS y, a partir de ellas, 2) configurar un árbol de decisión clínica aplicando la metodología CHAID.

La Figura 20 muestra los resultados correspondientes a las curvas ROC para las variables antropométricas. Se observa que, nuevamente, el ICT (0,85) vuelve a ser el mejor predictor de SMet, seguido de CC (0,83) que forma parte de los criterios diagnósticos de NCEP-ATPIII y del IMC (0,8). El indicador ABSI, incluido por vez primera en el análisis de resultados, consigue el ABC más baja (0,65).

Figura 20. Curvas ROC para variables antropométricas



ICT: Índice cintura-talla CC: Circunferencia cintura IMC: Índice de Masa Corporal

ABSI: A body shape index %PG: porcentaje de peso graso TAS: Tensión arterial sistólica

TAD: Tensión arterial diastólica

Por otra parte, la Tabla 35 muestra el ABC, valores de corte e indicadores de validez para las variables antropométricas. El ICT con un valor de corte de 0,544 alcanzó una Sensibilidad del 68,5%, Especificidad del 87% e índice de Youden de 0,56. Para la CC, el valor de corte de obtenido fue de 89,1 cm y Sensibilidad (72,5%), Especificidad (77,6%) e índice de Youden (0,5). También destacaron IMC con ABC = 0,8 (0,8-0,81) y TAS con ABC=0,79 (0,79-0,8).

Tabla 35. Área bajo la curva, valores de corte e indicadores de validez para variables antropométricas.

| Variable | ABC (IC 95%) | VC | S (%) | E (%) | IJ |
|-----------------|---------------------|-----------|--------------|--------------|-----------|
| Edad | 0.71 (0.71- 0.72) | 42.5 | 69.2 | 62.5 | 0.317 |
| ICT | 0.85 (0.84 – 0.86) | 0.544 | 68.5 | 87 | 0.56 |
| CC | 0.83 (0.82 – 0.84) | 89.1 | 72.5 | 77.6 | 0.5 |
| IMC | 0.8 (0.8 – 0.81) | 27.1 | 78.4 | 68.34 | 0.47 |
| ABSI | 0.65 (0.64 – 0.66) | 0.0772 | 50.4 | 75.2 | 0.26 |
| %PG | 0.71 (0.7 – 0.72) | 29.4 | 70.9 | 58.1 | 0.3 |
| TAS | 0.79 (0.79 – 0.8) | 127.5 | 75.8 | 73.5 | 0.49 |
| TAD | 0.77 (0.76 – 0.78) | 78.5 | 77.3 | 63.9 | 0.41 |

VC: Valor de corte S: Sensibilidad E: Especificidad IJ: Índice Youden ICT: Índice cintura-talla
 CC: Circunferencia cintura IMC: Índice de Masa Corporal ABSI: A body shape index

%PG: porcentaje de peso graso TAS: Tensión arterial sistólica TAD: Tensión arterial diastólica

A partir de los valores de corte obtenidos, se dicotomizaron todas las variables antropométricas y se añadió la edad y consumo de tabaco para llevar a cabo una regresión logística uni y multivariante (Tabla 36).

Tabla 36. Regresión Logística univariante (OR cruda) y multivariante (OR ajustada)

| Variable | Presencia de SMet N= 5.487 | Ausencia de SMet N=55.312 | OR cruda (IC 95%) | p | OR ajustada (IC 95%) | p | | |
|----------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------|-----------------|----------------------|--------------------|---------------------|-----------------|
| Edad | N 47,1 | % or SD 9,3 | N 39.3 | % or SD 10,2 | 1,08 (1,07 - 1,08) | <0,001 | 1,04 (1,035- 1,043) | <0,001 |
| Género | Mujeres | 1.390 | 5.4 | 24.582 | 94,6 | 1 | | |
| | Hombres | 4.097 | 11.8 | 30.730 | 88,2 | 2,4 (2,2 - 2,5) | <0,001 | |
| Fumador | No | 3.351 | 8.5 | 36.271 | 91,5 | 1 | | |
| | Sí | 2.136 | 10.1 | 19.041 | 89,9 | 1,2 (1,1 - 1,3) | <0,001 | 1,7 (1,6 - 1,8) |
| ICT | Bajo | 1.729 | 3.5 | 48.151 | 96,5 | 1 | | |
| | Alto | 3.758 | 34.4 | 7.161 | 65,6 | 14,7 (13,7 - 15,5) | <0,001 | 4,4 (3,9 - 4,9) |
| CC | Bajo | 1.510 | 3.4 | 42.941 | 96,6 | 1 | | |
| | Alto | 3.977 | 24.3 | 12.371 | 75,7 | 9,1 (8,6 - 9,7) | <0,001 | 1,3 (1,1 - 1,4) |
| IMC | Bajo | 1.183 | 3 | 37.801 | 97 | 1 | | |
| | Alto | 4.304 | 19,7 | 17.511 | 80,3 | 7,85 (7,4 -8,4) | <0,001 | 2,2 (2 - 2,4) |
| %PG | Bajo | 1.598 | 4.7 | 32.618 | 95,3 | 1 | | |
| | Alto | 3.889 | 14.6 | 22.694 | 85,4 | 3,5 (3,3 - 3,7) | <0,001 | 1,5 (1,3 -1,6) |
| ABSI | Bajo | 2.772 | 6.1 | 41.565 | 93,69 | 1 | | |
| | Alto | 2.765 | 16.7 | 18.376 | 83,3 | 3,1 (2,9 - 3,2) | <0,001 | 1,8 (1,7 - 2) |
| TAS | Bajo | 1.329 | 3.2 | 40.641 | 96,8 | 1 | | |
| | Alto | 4.158 | 22.1 | 14.671 | 77,9 | 8,7 (8,1 - 9,2) | <0,001 | 3,8 (3,5 -4,1) |
| TAD | Bajo | 1.247 | 3.4 | 35.355 | 96,6 | 1 | | |
| | Alto | 4.240 | 17.5 | 19.957 | 82,5 | 6 (5,6 - 6,4) | <0,001 | 1,7 (1,6 - 1,9) |

OR: Odds Ratio IC: Intervalo de confianza ICT: Índice cintura-talla CC: Circunferencia cintura IMC: Índice de Masa Corporal %PG: porcentaje de peso graso

ABSI: A body shape index TAS: Tensión arterial sistólica TAD: Tensión arterial diastólica

Bajo /Alto: Valores por debajo o por encima del valor de corte obtenido en las curvas ROC (Tabla 35).

Wald= 26650,8 p<0,001 -2logverosimilitud=23889,1 R² Cox-Snell=0,2 R² Nagelkerke=0,42

En el análisis univariante, todas las covariables han mostrado significación estadística ($p < 0,001$). Los valores de OR cruda más destacados fueron: ICT con $OR = 14,7$ ($13,7-15,5$), CC que obtuvo una $OR = 9,1$ ($8,6-9,7$) y TAS que consiguió un valor de $OR = 8,7$ ($8,1-9,2$).

En la regresión multivariante, ajustada por todas las variables, las dos variables antropométricas con mayor OR fueron: ICT con un valor de $OR = 4,4$ ($3,9-4,9$) y TAS con una $OR = 3,8$ ($3,5-4,1$). Por tanto, se decide emplear estas dos variables antropométricas, el ICT y la presión arterial para la formación del árbol de decisión clínica (NIM-MetS corregido).

A continuación, se construyeron diferentes algoritmos de clasificación con un rango de valores de corte para ICT y para la presión arterial (Tabla 37). De esta forma, el número de valores de corte para el ICT quedó definido por 8 umbrales dentro del recorrido de 0,535 a 0,57, e incluyó entre otros:

- $ICT \geq 0,55$: valor de corte propuesto por NIM-MetS en Córdoba.
- $ICT \geq 0,544$: valor de corte para la muestra total de las Islas Baleares.

Por otra parte, para la presión arterial, se establecieron tres modelos:

- TA^1 . $TA \geq 128/80$ mmHg : valores de corte obtenidos para TAS y TAD según curvas ROC (ver Tabla 35)
- TA^2 . $TA \geq 128/85$ mmHg: valores de corte de BP propuestos por NIM-MetS.
- TA^3 . $TAS \geq 128$ mm Hg: la TAS fue la segunda covariable con mayor OR ajustada en la regresión logística múltiple. Se ha empleado el valor de corte resultante en la Tabla 35.

De esta forma, se configuraron 24 árboles de decisión clínica mediante metodología CHAID (tres modelos de TA por ocho valores de corte de ICT).

Tabla 37. Probabilidades de SMet (%) para nodos 3, 4, 5 y 6 en árboles de decisión según valores de corte de ICT y TA.

| Rango de ICT | Modelo TA | Probabilidades de SMet para nodos en árbol de decisión | | | | Indicadores de eficacia para pruebas diagnóstica | | | |
|--------------------------|-----------------|--|--------|--------|--------|--|--------|--------|-------|
| ICT (vc) | TA | Node 3 | Node 4 | Node 5 | Node 6 | S (%) | SP (%) | VI (%) | JI |
| 0.535 | TA ¹ | 0.3 | 7.4 | 10.3 | 38.4 | 63.9 | 89.7 | 87.5 | 0.536 |
| | TA ² | 0.5 | 10.4 | 12.2 | 43.3 | 59.3 | 92.3 | 89.3 | 0.516 |
| | TA ³ | 0.6 | 10.5 | 13.7 | 43.3 | 57 | 92.6 | 89.4 | 0.496 |
| 0.54 | TA ¹ | 0.3 | 7.6 | 11.5 | 40.7 | 62.7 | 90.9 | 88.4 | 0.536 |
| | TA ² | 0.5 | 10.5 | 13.5 | 45.7 | 57.8 | 93.2 | 90 | 0.51 |
| | TA ³ | 0.6 | 10.7 | 15.2 | 45.7 | 55.6 | 93.5 | 90 | 0.491 |
| 0.544^a | TA ¹ | 0.4 | 7.7 | 12.5 | 42.8 | 61.6 | 91.8 | 89.1 | 0.534 |
| | TA ² | 0.5 | 10.9 | 14.6 | 48 | 56.7 | 93.9 | 90.5 | 0.506 |
| | TA ³ | 0.6 | 10.8 | 16.4 | 48 | 54.5 | 94.1 | 90.6 | 0.486 |
| 0.550^b | TA ¹ | 0.4 | 7.9 | 14.2 | 46.1 | 59.6 | 93.1 | 90.1 | 0.527 |
| | TA ² | 0.5 | 10.9 | 16.6 | 51.3 | 54.7 | 94.8 | 91.2 | 0.461 |
| | TA ³ | 0.7 | 11 | 18.5 | 51.4 | 52.6 | 95.1 | 91.2 | 0.477 |
| 0.555 | TA ¹ | 0.4 | 8.2 | 15.7 | 49.1 | 57.8 | 94.1 | 90.8 | 0.519 |
| | TA ² | 0.6 | 11.1 | 18.3 | 54.4 | 53 | 95.6 | 91.7 | 0.486 |
| | TA ³ | 0.7 | 11.3 | 20.3 | 54.5 | 51 | 95.8 | 91.7 | 0.468 |
| 0.560 | TA ¹ | 0.5 | 8.5 | 17 | 51.8 | 55.7 | 94.9 | 91.3 | 0.506 |
| | TA ² | 0.6 | 11.5 | 19.9 | 57.1 | 51 | 96.2 | 92.1 | 0.472 |
| | TA ³ | 0.8 | 11.6 | 21.9 | 57.2 | 49.1 | 96.4 | 92.1 | 0.455 |
| 0.565 | TA ¹ | 0.5 | 8.8 | 18.6 | 54.9 | 53.4 | 95.6 | 91.8 | 0.49 |
| | TA ² | 0.6 | 11.9 | 21.8 | 60.3 | 48.8 | 96.8 | 92.5 | 0.456 |
| | TA ³ | 0.8 | 12 | 23.9 | 60.4 | 47 | 96.9 | 92.4 | 0.439 |
| 0.570 | TA ¹ | 0.5 | 9.1 | 19.9 | 57.4 | 51.4 | 96.2 | 92.2 | 0.476 |
| | TA ² | 0.7 | 12.3 | 23.3 | 62.8 | 46.9 | 97.2 | 92.7 | 0.441 |
| | TA ³ | 0.9 | 12.4 | 25.5 | 63 | 45.2 | 97.4 | 92.7 | 0.426 |

Cada algoritmo estuvo compuesto por un nodo parental (Nodo 0), dos nodos filiales primarios (Nodos 1 y 2), y cuatro nodos filiales secundarios (Nodos 3, 4, 5 y 6). Cada uno de los cuatro últimos nodos, asignaba una probabilidad de presentar SMet.

Nodo 3. Corresponde a la probabilidad de que un trabajador presente SMet cuando las dos variables antropométricas son negativas (inferiores a los puntos de corte).

Nodo 4. Indica la probabilidad de que un trabajador presente MetS cuando la TA está por encima del valor de corte e ICT por debajo.

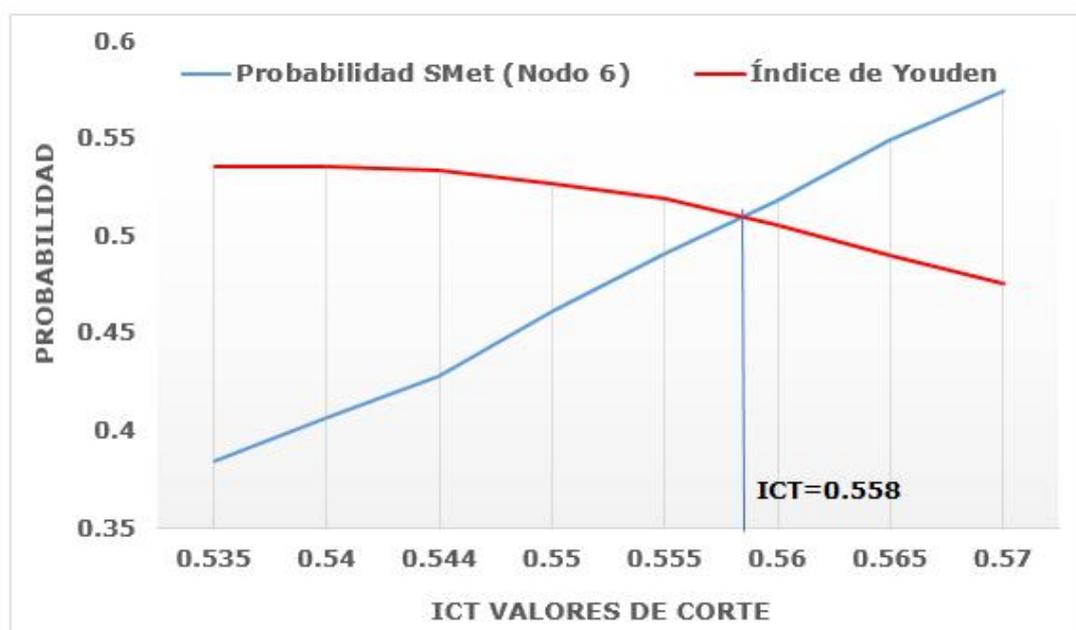
Nodo 5. Representa la probabilidad de que un trabajador presente MetS cuando la TA es inferior al valor de corte e ICT está por encima.

Nodo 6. Muestra la probabilidad de que un trabajador presente MetS cuando ambas variables son positivas (superiores a los valores de corte).

De los tres modelos de TA se optó por la variante $TA \geq 128/80$ mmHg porque obtuvo el mayor valor de índice Youden (mayor sensibilidad y especificidad conjunta) en cada uno de los puntos de corte de ICT (Tabla 37).

El siguiente paso fue seleccionar el valor de corte definitivo para ICT. Para ello, se representó gráficamente, para cada valor de corte de ICT, la probabilidad de detección del método (valor de Nodo 6) y el índice de Youden para el modelo de TA elegido ($TA \geq 128/80$ mmHg). (ver Figura 21).

Figura 21. Obtención del punto de corte definitivo para el ICT.



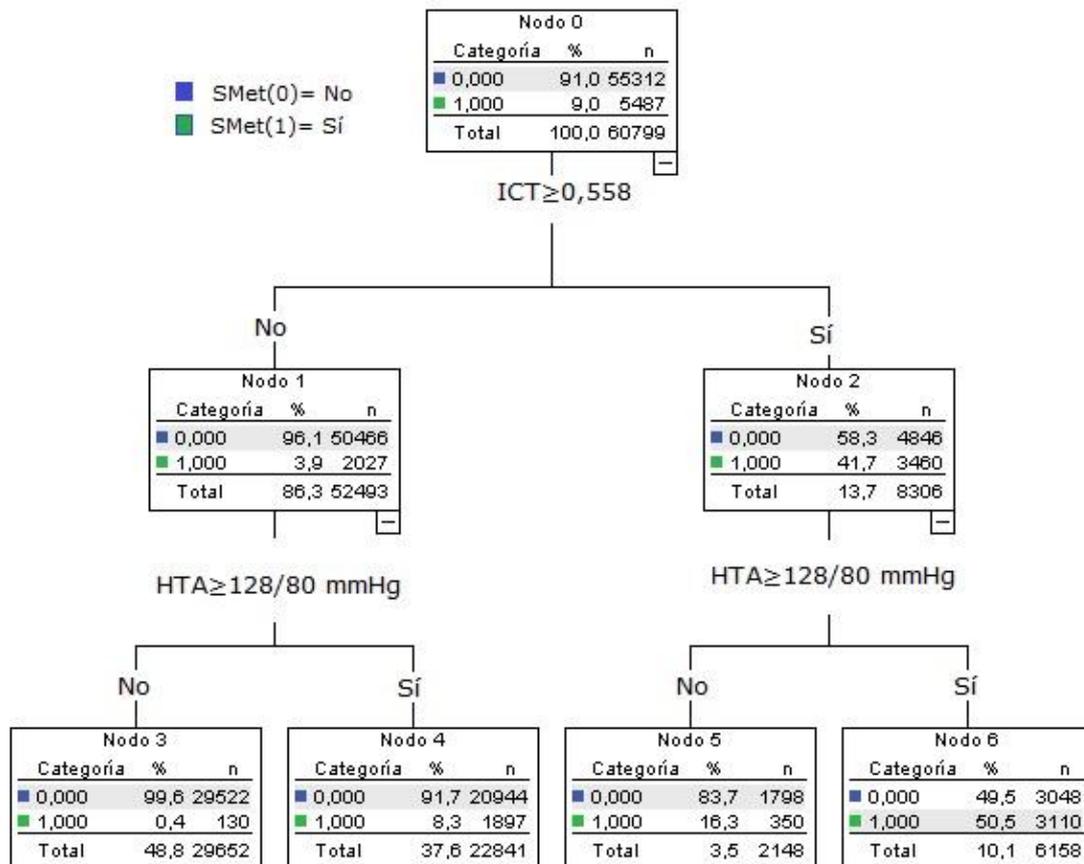
En la Figura 21 se observa como la probabilidad de detección de SMet en cada árbol (valor de Nodo 6) y el índice de Youden siguen funciones lineales, donde las ecuaciones de sus rectas son las siguientes:

- Probabilidad MetS (Nodo 6) = $5,534 \cdot \text{ICT} - 2,58$
- Índice Youden = $-1,758 \cdot \text{ICT} + 1,486$

De esta manera, el valor umbral definitivo para ICT quedó determinado por el punto de corte de ambas rectas: $\text{ICT} = 0,558$ (Figura 21).

El nuevo método de detección precoz de SMet (NIM-MetS corregido) resultante estuvo formado por $\text{ICT} \geq 0,558$ y $\text{TA} \geq 128/80$ mmHg.

Figura 22. Árbol de decisión definitivo: NIM-MetS corregido



La Figura 22 muestra el árbol de decisión creado a partir de estas variables. La sensibilidad del método propuesto fue del 56,4%, la especificidad del 94,5%, el índice de validez del 91,1%, y el índice de Youden de 0,51.

La tabla 38 muestra la desviación del NIM-MetS obtenido en población laboral de Córdoba con respecto al NIM-MetS corregido en población trabajadora de Islas Baleares.

Tabla 38. Comparación de los índices de seguridad entre NIM-MetS (Córdoba) and NIM-MetS corregido (Islas Baleares)

| NIM-METS | N | Prevalencia SMet | ICT¹ | TA¹ mm Hg | S % | E % | IV % | IJ |
|---------------------------|----------|-----------------------------|------------------------|---------------------------------|------------|------------|-------------|-----------|
| <i>Córdoba</i> | 630 | 13,9% | 0,55 | 128-85 | 77,8 | 91.5 | 89.5 | 0.693 |
| <i>Islas Baleares</i> | 60.799 | 9,01% | 0,558 | 128-80 | 56.4 | 94.5 | 91.1 | 0.51 |

¹ Valores de corte S: Sensibilidad E: Especificidad IV: índice de validez IJ: índice de Youden
ICT: Índice cintura-talla TA: Tensión arterial

Finalmente, a partir de las probabilidades obtenidas en los Nodos 3, 4, 5 y 6, se ha elaborado un gradiente de riesgo de sufrir MetS en función de las covariables ICT y TA, y los valores de corte propuestos (Figura 23).

Así, aquellos sujetos con ICT y TA con valores inferiores a los de corte, poseen un riesgo muy bajo de presentar SMet (pMetS=0,4%). En riesgo bajo (pMetS=8,3%) se hallarían aquellas personas que solo presentan cifras de TA superiores a 128/80 mmHg. El nivel de riesgo moderado (pMetS= 16,3%) acogería a sujetos normotensos pero con ICT≥0,558. Por último, los sujetos con ICT≥0,558 y TA≥128/80 mmHg, tendrían un riesgo de presentar Mets del 50,5%.

Figura 23. Gradiente de riesgo para SMet en población trabajadora basado en NIM-MetS corregido.

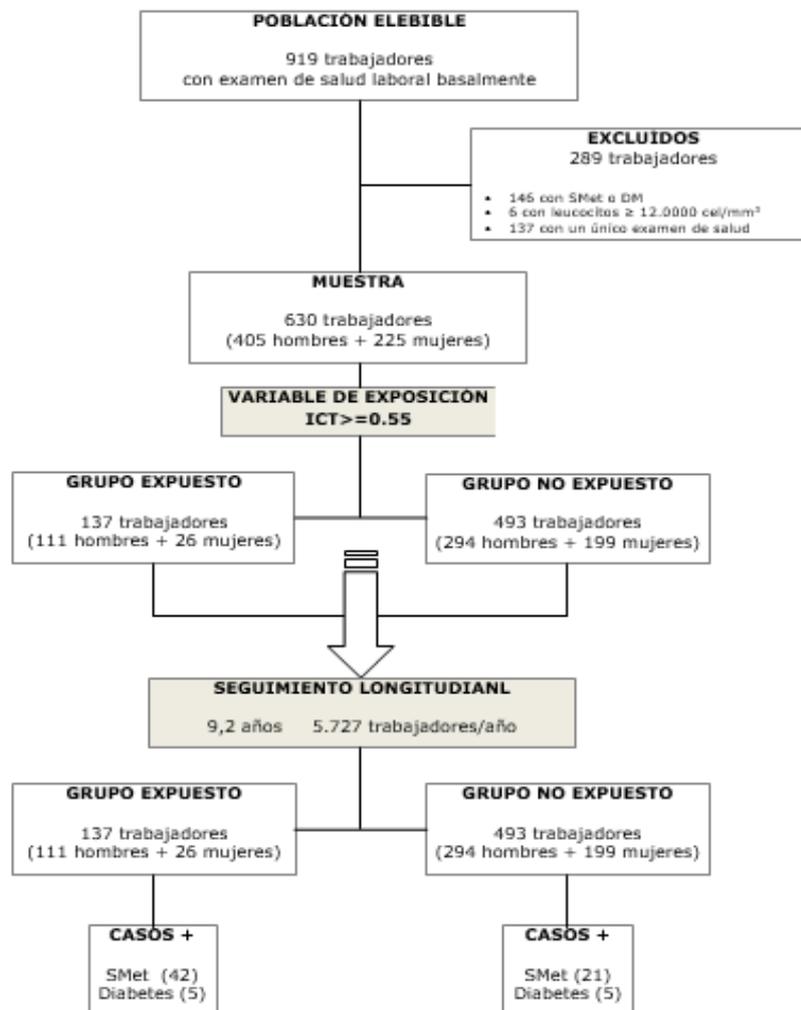
| | | | |
|---|--|--|---|
| ICT <0.558 y TA < 128/80 mmHg | ICT <0.558 y TA ≥ 128/80 mmHg | ICT ≥0.558 y TA < 128/80 mmHg | ICT ≥0.558 y TA ≥ 128/80 mmHg |
| P (SMet) = 0.4% | P (SMet) = 8.3% | P (SMet) = 16.3% | P (SMet) = 50.5% |
| Riesgo muy bajo | Riesgo Bajo | Riesgo Moderado | Riesgo Alto |

4. Capacidad predictiva del ICT en la incidencia de SMet y DM tipo 2 en población trabajadora.

4.1. Caracterización de la muestra.

Se partió de una selección de 919 trabajadores y tras la aplicación de los criterios de exclusión, quedaron 630 sujetos. La Figura 24 muestra el diagrama de flujo de los participantes en el estudio.

Figura 24. Diagrama de flujo de participantes en el estudio de cohortes.



La muestra estuvo formada por 405 hombres (64,3%) y 225 mujeres (35,7%). La edad media fue de 40,9 (7,2) años. El grupo expuesto estuvo formado por 137 trabajadores (21,8%), que presentaron un $ICT \geq 0,55$. La Tabla 39 recoge la descripción de la muestra en condiciones basales (grupos expuesto y no expuesto), según las variables explicativas.

Tabla 39. Características de la muestra basal según grupos expuesto y no expuesto.

| Variable | Total n= 630 | Expuestos (ICT>=0,55) n= 137 | No expuestos (ICT<0,55) n= 493 | P |
|---------------------------------|-------------------------|--|--|----------|
| Edad | 40,9 ± 7,2 | 39,9 ± 7 | 44,6 ± 6,7 | 0 |
| Género | | | | |
| Hombres | 405 (64,3%) | 111 (27,4%) | 294 (72,6%) | 0 |
| Mujeres | 225 (35,7%) | 26 (11,6%) | 199 (88,4%) | |
| Nivel de Formación | | | | |
| Primarios | 82 (13%) | 27 (32,9%) | 55 (67,1%) | <0,01 |
| Secundarios | 327 (51,9%) | 75 (22,9%) | 252 (77,1%) | |
| Universitarios | 221 (35,1%) | 35 (15,8%) | 186 (84,2%) | |
| Consumo Tabaco | | | | |
| No Fumador | 315 (50%) | 64 (20,3%) | 251 (79,7%) | ns |
| Fumador | 210 (33,3%) | 45 (21,4%) | 165 (78,6%) | |
| Exfumador | 105 (16,7%) | 28 (26,7%) | 77 (73,3%) | |
| Actividad Física | | | | |
| Nivel 1 | 150 (23,8%) | 42 (28%) | 108 (72%) | <0.05 |
| Nivel 2 | 480 (76,2%) | 95 (19,8%) | 385 (80,2%) | |
| Consumo Alcohol | | | | |
| Bajo | 483 (76,7%) | 94 (19,5%) | 389 (80,5%) | <0.05 |
| Alto | 147 (23,3%) | 43 (29,3%) | 104 (70,7%) | |
| IMC (Kg/m²) | 25,4 ± 3,3 | 29,1 ± 2,9 | 24,4 ± 2,6 | 0 |
| CC (cm) | 85,6 ± 10,4 | 97,5 ± 6,9 | 82,3 ± 8,6 | 0 |
| %PG | 27,6 ± 5,8 | 31 ± 5,8 | 26,7 ± 5,5 | 0 |
| TAS (mm Hg) | 117,4 ± 12,4 | 121,9 ± 13,4 | 116,2 ± 12,4 | 0 |
| TAD (mm Hg) | 75,5 ± 8,1 | 78,8 ± 8,8 | 74,5 ± 7,6 | 0 |
| LEU (cel/mm³) | 6083 ± 1465 | 6242 ± 1640 | 6038 ± 1411 | ns |
| LIN (cel/mm³) | 2026 ± 578 | 2131 ± 639 | 1997 ± 557 | <0.05 |
| NEU (cel/mm³) | 3588 ± 1138 | 3621 ± 1204 | 3579 ± 1120 | ns |
| Glucosa (mg/dL) | 92,5 ± 9,5 | 96,4 ± 8,6 | 91,4 ± 9,5 | 0 |
| C-HDL (mg/dL) | 58 ± 12 | 54,8 ± 11 | 58,8 ± 12,1 | 0 |
| TG (mg/dL) | 84 ± 55 | 103 ± 49 | 79 ± 49 | 0 |
| Ácido úrico (mg/dL) | 4,6 ± 1,4 | 5,2 ± 1,5 | 4,4 ± 1,4 | 0 |

ICT: Índice Cintura-Talla CC: Circunferencia de cintura IMC: índice de Masa Corporal ns: no significativa
 %PG: Porcentaje de peso graso ns: no significativo TAS: Tensión Arterial Sistólica TAD: Tensión Arterial Diastólica
 C-HDL: Colesterol HDL TG: Triglicéridos LEU: Leucocitos LIN: Linfocitos NEU: Neutrófilos

Se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de estudio para todas las variables, a excepción del consumo de tabaco, recuento de leucocitos y neutrófilos.

Las prevalencias basales de los principales factores de riesgo en la muestra se muestra en la Tabla 40, y fueron las siguientes: consumo de tabaco (33,3%), actividad física sedentarismo-ligera (23,8%), consumo alto de alcohol (23,3%). En cuanto a la obesidad ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$), la prevalencia global fue del 17,8%, en expuestos 27% y en no expuestos 2,4%. La hipertensión arterial ($TA \geq 140/90 \text{ mmHg}$) global fue del 9,5%, el 17,5% en expuestos, y 7,3% en no expuestos. La hipertrigliceridemia ($TG \geq 200 \text{ mg/dL}$) global fue del 7,6%, 10,2% en expuestos y 6,9% en no expuestos. Los niveles bajos de colesterol-HDL ($<40 \text{ mg/dL}$ y $<50 \text{ mg/dL}$ para hombres y mujeres, respectivamente) tuvieron una prevalencia global del 6,8%, siendo del 4,4% en expuestos y del 7,5% en no expuestos. La hiperuricemia global ($>7 \text{ mg/dL}$) fue del 5,1%, 11,7% en expuestos y 3,2% en no expuestos.

Tabla 40. Prevalencia de FRCV en la muestra basal según exposición.

| FRCV | Expuestos | No expuestos | p | Total |
|--------------------------------|------------------|---------------------|----------|--------------|
| Fumadores | 45 32,8% | 165 33,5% | 0,97 | 210 33,3% |
| Activ. Física (nivel 1) | 42 30,7% | 108 21,9% | <0,05 | 150 23,8% |
| Obesidad | 37 27% | 12 2,4% | <0,001 | 49 9,9% |
| HTA | 24 17,5% | 36 7,3% | <0,001 | 60 9,5% |
| Hipercolesterolemia | 89 64,9% | 238 48,3% | <0,001 | 327 51,9% |
| Bajo Colesterol HDL | 6 4,4% | 37 7,5% | 0,27 | 43 6,8% |
| Hipertrigliceridemia | 5 3,6% | 19 3,9% | 0,88 | 24 3,8% |
| Hiperuricemia | 16 11,7% | 16 3,2% | <0,001 | 32 5,1% |
| Nº Componentes SMet | | | | |
| 0 | 22 16,1% | 254 51,5% | <0,001 | 276 43,8% |
| 1 | 70 51,1% | 187 37,9% | <0,01 | 257 40,8% |
| 2 | 45 32,8% | 52 10,6% | <0,001 | 97 15,4% |

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular HTA: Hipertensión arterial ($TA \geq 140/90 \text{ mmHg}$)

Hipertrigliceridemia: $TG \geq 200 \text{ mg/dL}$ Hiperuricemia: ácido úrico $\geq 7 \text{ mg/dL}$

4.2. Incidencia de síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 según indicadores antropométricos.

Los 630 trabajadores fueron seguidos por un periodo de tiempo medio de 9,2 (2,3) años y rango 2,2–13,5 años, computando un total de 5.727 trabajadores-años para toda la muestra.

La Tabla 41, 42 y 43 muestran la DI y el RR crudo de SMet y DM tipo 2 para las principales covariables basales de la muestra.

4.2.1. Incidencia de Síndrome Metabólico

Se produjeron 63 nuevos casos de SMet obteniendo una DI global de 11 casos/mil trabajadores-año. Por género, la DI de SMet para hombres fue de 12,6 casos/mil trabajadores-año y 8 casos/mil trabajadoras-año para mujeres ($p=0,15$). Por cuartiles de edad, la mayor DI se obtuvo en grupo Q4 ($\geq 45,7$ años) con un RR crudo sobre el grupo de referencia de 3,9 (1,7 – 8,9) $p<0,01$.

En cuanto a las variables antropométricas, la muestra basal fue dividida según los puntos de corte para cada indicador, empleando para ello los siguientes valores: $ICT \geq 0,55$ (variable de exposición); $CC \geq 102$ cm para hombres o $CC \geq 88$ cm para mujeres; $IMC \geq 25$ Kg/m²; y $\%PG \geq 26,7\%$ (media de la muestra).

En el grupo de trabajadores expuestos ($ICT \geq 0,55$), la DI fue de 35,1 (25,3 – 47,5) casos por mil trabajadores-año. Por su parte, el grupo de no expuestos ($ICT < 0,55$) obtuvo una DI de 4,6 (2,9 – 7,1) casos por mil trabajadores y año. De esta forma, el RR crudo fue de 7,6 (4,5-12,8) ($p=0$), el RAE fue 26,3% y la FAE =85,9%.

En cuanto a la CC, la DI en trabajadores que presentaron una CC alta fue de 52,8 (33,4-79,2) y en el grupo con CC baja de 7,6 (5,4 – 10,3) casos de SMet por cada mil trabajadores y año. El RR crudo fue de 7 (4-11,9) mostrando diferencias significativas ($p<0,001$).

Tabla 41. Incidencia de SMet y DM tipo 2 según género y grupos de edad (cuartiles)

| | | | | SÍNDROME METABÓLICO | | | | DIABETES MELLITUS tipo 2 | | | |
|--|----------------------------|----------|------------|----------------------------|------------------------|------------------------------|----------|---------------------------------|------------------------|------------------------------|----------|
| Variable | | N | p-a | Casos N=63 | DI IC (95%) | RR crudo IC (95%) | p | Casos N=10 | DI IC (95%) | RR crudo IC (95%) | p |
| Género | Mujeres | 225 | 1.989 | 16 | 8 (4,6 - 13,1) | 1 | | 2 | 1 (1-3,6) | 1 | |
| | Hombres | 405 | 3.738 | 47 | 12,6 (9,2-16,7) | 1,6 (0,9 - 2,8) | ns | 8 | 2,1 (0,9 - 4,2) | 2,1 (0,9 - 4,2) | 0,53 |
| Edad¹ años (cuartiles) | (≤36,2) Q1 | 157 | 1.542 | 7 | 4,5 (1,8 - 9,4) | 1 | | 3 | 1 (0,2 - 2,9) | 1 | 0,25 |
| | (36,3 -40,9) Q2 | 158 | 1.504 | 16 | 10,6 (6,1 - 17,3) | 2,4 (0,96-5,7) | 0,08 | | | | |
| | (41 - 45,7) Q3 | 158 | 1.252 | 15 | 12 (6,7 - 19,8) | 2,6 (1,1-6,5) | <0,05 | 7 | 2,6 (1 - 5,4) | 2,6 (0,6-15,9) | |

p-a: personas-año DI: Densidad de Incidencia (casos/1000 trabajadores-año) RR: Riesgo Relativo IC: Intervalo de Confianza ns: no significativo

¹La variable edad ha sido recodificada de 4 cuatiles a dos categorías, sumando los grupo (Q1 + Q2) y (Q3 + Q4), solo para la incidencia de DM tipo 2.

Tabla 42. Incidencia de SMet y DM tipo 2 según índices antropométricos

| | | | | SÍNDROME METABÓLICO | | | | DIABETES MELLITUS tipo 2 | | | | |
|--|------------|----------------------------------|------------|----------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|-------|
| Variable | | N | p-a | Casos N=63 | DI IC (95%) | RR crudo IC (95%) | p | Casos N=10 | DI IC (95%) | RR crudo IC (95%) | p | |
| Indicadores antropométricos de obesidad abdominal | ICT | No expuesto (ICT<0,55) | 493 | 4,531 | 21 | 4,6 (2,9-7,1) | 1 | | 5 | 1,1 (0,4 - 2,6) | 1 | |
| | | Expuesto (ICT≥0,55) | 137 | 1,196 | 42 | 35,1 (25,3-47,5) | 7,6 (4,5 - 12,8) | <0,001 | 5 | 4,2 (1,4 - 9,8) | 3,8 (0,9 -16,5) | 0,07 |
| | CC | CC baja | 581 | 5,291 | 40 | 7,6 (5,4-10,3) | 1 | | 8 | 1,5 (0,7 -3) | 1 | |
| | | CC alta | 49 | 436 | 23 | 52,8 (33,4-79,2) | 7 (4 - 11,9) | <0,001 | 2 | 4,6 (0,6 - 16,6) | 3 (0,3- 15,2) | 0,35 |
| | IMC | IMC < 25 | 299 | 2,763 | 8 | 2,9 (1,3-5,7) | 1 | | 1 | 0,4 (0 - 2) | 1 | |
| | | BMI ≥25 | 331 | 2,964 | 55 | 18,6 (1,4-24) | 6,4 (3-13,4) | <0,001 | 9 | 3 (1,4 - 5,8) | 8,4 (1,2 - 368) | <0,05 |
| | %PG | %PG<26,7% | 314 | 2,968 | 19 | 6,4 (3,9 - 10) | 1 | | 3 | 1 (0,2 - 3,1) | 1 | |
| | | %PG ≥26,7% | 316 | 2,759 | 44 | 15,9 (11,6-21,4) | 2,5 (1,5 - 4,3) | <0,05 | 7 | 2,5 (1 - 5,2) | 2,5 (0,6 - 15) | 0,28 |

p-a: personas-año DI: Densidad de Incidencia (casos/1000 trabajadores-año) RR: Riesgo Relativo IC: Intervalo de Confianza ns: no significativo

ICT: Índice cintura-talla CC: Circunferencia cintura IMC: Índice de Masa Corporal %PG: porcentaje de peso graso

Tabla 43. Incidencia de SMet y DM tipo 2 según variables analíticas y componentes de SMet

| | | | | SÍNDROME METABÓLICO | | | | DIABETES MELLITUS tipo 2 | | | |
|--|-----------------------|----------|------------|----------------------------|------------------------|------------------------------|----------|---------------------------------|------------------------|------------------------------|----------|
| Variable | | N | p-a | Casos N=63 | DI IC (95%) | RR crudo IC (95%) | p | Casos N=10 | ID IC (95%) | RR crudo IC (95%) | p |
| Ácido úrico | < 7 mg/dL | 597 | 5.439 | 54 | 1 (0,75-7,3) | 1 | | 8 | 1,5 (0,6 - 2,9) | 1 | |
| | ≥ 7 mg/dL | 33 | 288 | 9 | 31,3 (14,3-59,3) | 3,8 (1,7 - 8,5) | <0,01 | 2 | 6,9 (0,8-25,1) | 4,7 (0,5-23,7) | 0,18 |
| Leucocitos ¹ (cuartiles) | (≤5060) Q1 | 157 | 1.471 | 15 | 10,2 (5,7 - 16,8) | 1 | | 5 | 1,7 (0,6-4) | 1 | 1 |
| | (5061-5905) Q2 | 158 | 1.441 | 14 | 9,7 (5,3 - 16,3) | 0,97 (0,45-2,1) | ns | | | | |
| | (5906-6900) Q3 | 158 | 1.477 | 12 | 8,1 (4,2 - 14,2) | 0,77 (0,35-01,7) | ns | | | | |
| | (≥6901) Q4 | 157 | 1.338 | 22 | 16,4 (10,3-24,9) | 1,6 (0,85-3,3) | ns | | | | |
| Linfocitos ¹ (cuartiles) | (≤1655) Q1 | 158 | 1.473 | 16 | 10,9 (0,6 - 17,6) | 1 | | 6 | 2,1 (0,8 - 4,5) | 1 | 0,78 |
| | (1656-1933) Q2 | 157 | 1.422 | 16 | 11,3 (0,6 - 18,3) | 1 (0,5 - 2,1) | ns | | | | |
| | (1934-2313) Q3 | 157 | 1.358 | 17 | 12,5 (0,7 - 20) | 1,1 (0,5 - 2,2) | ns | | | | |
| | (≥2314) Q4 | 158 | 1.474 | 14 | 10,3 (0,6 - 17,3) | 0,86 (0,4 - 1,8) | ns | | | | |
| Número de componentes de SMet | 0 | 277 | 2.541 | 11 | 4,3 (2,2 - 7,7) | 1 | | 2 | 0,8 (0,1 - 2,8) | 1 | |
| | 1 | 257 | 2.322 | 24 | 10,3 (6,6 - 15,4) | 2,4 (1,2-4,9) | <0,05 | 5 | 2,2 (0,7 - 5) | 2,7 (0,4-28,7) | 0,38 |
| | 2 | 96 | 864 | 28 | 32,4 (21,5- 46,8) | 7,5 (3,3-16,7) | <0,001 | 3 | 3,5 (0,7 - 10) | 4,4 (0,5-52,8) | 0,21 |

¹Las variables leucocitos y linfocitos han sido recodificada de 4 cuartiles a dos categorías, sumando los grupo (Q1 + Q2) y (Q3 + Q4), solo para la incidencia de DM tipo 2.

La incidencia de SMet en trabajadores con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25$) fue de 18,6 (1,4-2,4) casos por mil trabajadores y año, con un RR crudo de 6,4 con respecto al grupo de normopeso. Además, en trabajadores con $\%PG \geq 26,7\%$, la DI fue de 15,9 (11,6-21,4), con un RR crudo de 2,5.

En cuanto las variables analíticas, los sujetos con hiperuricemia (ácido úrico ≥ 7 mg/dL) presentaron una DI de 31,3 casos/mil trabajadores-año, y el RR crudo con respecto a sujetos normouricémicos fue de 3,8 IC 95% (1,7 – 8,5). Referente al recuento de células de la serie blanca, los leucocitos han presentado mayor DI en Q4 (16,4), mientras que para linfocitos fue Q3 (12,5). El análisis de RR crudo no muestra diferencias significativas para ninguna de las dos covariables.

Finalmente, para los componentes de SMet, la DI obtenida fue de 4,3 (ningún componente), 10,3 (1 componente) y 32,4 (2 componentes) casos por cada 1000 trabajadores y año. Los RR crudos, con respecto a la categoría de referencia (sujetos sin ningún componente de SMet), fueron 2,4 para 1 componente ($p < 0,05$) y 7,5 para 2 componentes ($p < 0,001$).

4.2.2. Incidencia Diabetes mellitus tipo 2.

En lo que respecta a la incidencia de DM tipo 2, se obtuvieron 10 casos a lo largo del periodo de estudio, consiguiendo una DI global de 1,74 casos/mil trabajadores-año. Por género, la DI para hombres fue de 2,1 y para mujeres de 1 casos/mil trabajadores-año ($p = 0,5$).

Según la exposición, el grupo expuesto presentó una DI de 4,2 por 1,1 en no expuestos ($p = 0,08$) con RR crudo de 3,8 (0,9-16,5).

En cuanto a la variable edad, debido al número de casos incidentes, se recodificó esta variable de 4 categorías a sólo dos, sumando los grupos Q1+Q2 y Q3 + Q4. Destaca el grupo de mayor edad (Q3+Q4) con una DI de 2,6 casos/mil trabajadores-año, y un RR crudo con el grupo de referencia de 2,6 (0,6-15,9) $p = 0,25$.

Según la CC, la incidencia en trabajadores con CC alto (≥ 88 cm en mujeres y ≥ 102 cm en hombres) fue de 4,6 (0,6-16,6) y el RR crudo con respecto a los trabajadores con CC bajo fue 3 (0,3-15,2).

Los trabajadores con $IMC \geq 25$ Kg/m² obtuvieron una DI de 3 casos por mil trabajadores-año y un RR crudo de 8,4. En cuanto al $\%PG$, los

trabajadores con $\%PG \geq 26,7$ obtuvieron un RR crudo de 2,5 (0,6-15) $p=0,2$.

Según la distribución por número de componentes de SMet, el grupo con dos componentes alcanzó una DI de 3,5 casos/mil trabajadores-año, y un RR crudo sobre el grupo de referencia de 4,4 (0,5-52,8) $p=0,2$.

En referencia a las variables analíticas, destacar que el grupo de trabajadores con hiperuricemia mostró una $DI=6,9$ (0,8-25,1) y un RR crudo de 4,7 ($p=0,18$). Para los leucocitos, el grupo (Q3-Q4) mostró mayor DI (1,8 casos/mil trabajadores-año), y para linfocitos la DI mayor fue en el grupo (Q1+Q2) con 2,1 casos/mil personas-año.

Para concluir, se realizaron modelos multivariantes ajustados con las covariables de la muestra basal y las variables resultado (SMet y DM tipo 2) (Tabla 44). Para la incidencia de SMet, las tres variables que quedan en el modelo final son: [ICT OR=4,6 (2,2-9,6) $p=0$], [IMC OR=3,2 (1,4-7,4) $p<0,01$], [CC OR=2,6 (1,15-5,8) $p<0,05$]. Para la incidencia de DM tipo 2, las dos covariables del modelo final han sido: [IMC OR= 6,5 (0,75-55,4) $p=0,09$] y [ICT OR= 2,1 (0,5-7,9) $p=0,28$].

Tabla 44. Regresión logística múltiple. OR ajustada por variables antropométricas. Muestra basal

| Variable | Síndrome Metabólico | | Diabetes Mellitus tipo 2 | |
|----------|---------------------|--------|--------------------------|------|
| | OR* IC 95% | P | OR* IC 95% | P |
| ICT | 4,6 (2,2 - 9,6) | <0,001 | 2,1 (0,5 - 7,9) | 0,28 |
| IMC | 3,2 (1,4 - 7,4) | <0,01 | 6,5 (0,75 - 55,4) | 0,09 |
| CC | 2,6 (1,15 - 5,8) | <0,05 | | ns |

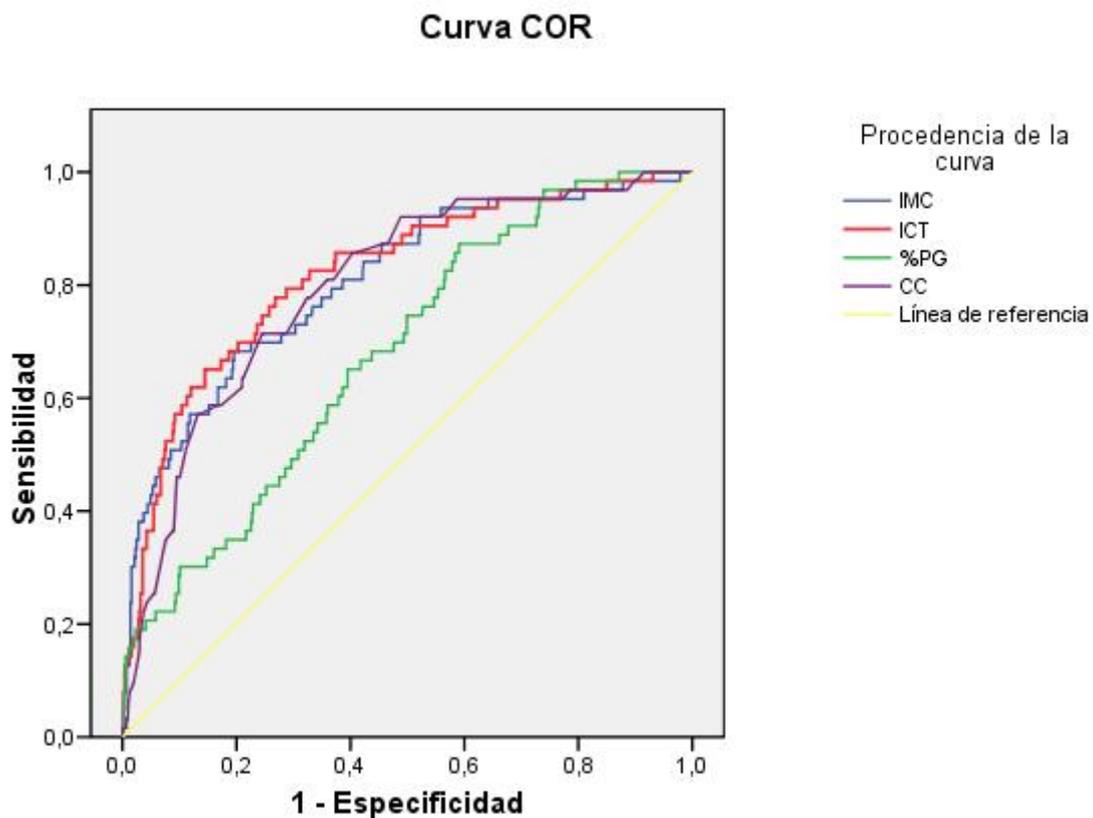
OR: Odds Ratio IC: Intervalo de confianza ICT: Índice cintura-talla CC: Circunferencia cintura
IMC: Índice de Masa Corporal %PG: porcentaje de peso graso
* Modelo ajustado por ICT, CC, IMC, %PG

4.3. Valores de corte para variables antropométricas en la muestra basal.

Con los datos de la muestra basal, se han realizado curvas ROC para la determinación de la capacidad predictiva y valores de corte para cada uno de los indicadores antropométricos en la incidencia de SMet y DM tipo 2 (Figuras 25 y 26).

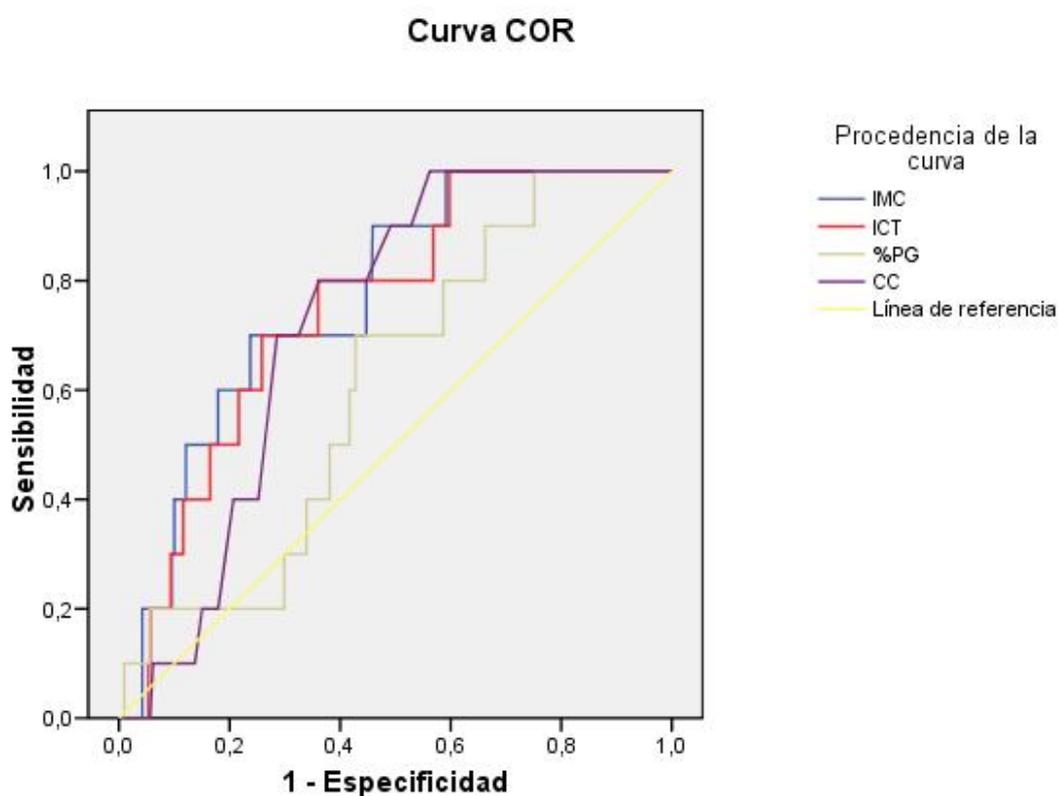
Por otra parte, la Tabla 45 recoge el área bajo la curva (ABC) e intervalos de confianza al 95% para SMet y DM tipo2, en la muestra basal para hombres, mujeres y global.

Figura 25. Curvas ROC para indicadores de obesidad central y SMet. Datos referentes a la muestra basal



ICT: Índice cintura-talla CC: Circunferencia cintura
IMC: Índice de Masa Corporal %PG: porcentaje de peso graso

Figura 26. Curvas ROC para indicadores de obesidad central y DM tipo 2.
Datos referentes a la muestra basal.



ICT: Índice cintura-talla CC: Circunferencia cintura

IMC: Índice de Masa Corporal %PG: porcentaje de peso graso

En cuanto a la incidencia de SMet, el ICT obtuvo un ABC de 0,82 (0,76-0,88) para la muestra global, mientras que para hombres y mujeres fue de 0,76 y 0,91, respectivamente. El punto de corte para la muestra global fue de 0,54 obteniendo una Sensibilidad del 70%, una Especificidad del 77% y un índice de Youden de 0,47 (Tabla 46).

Para la CC el ABC global fue de 0,8 (0,74-0,85), 0,74 en hombres y 0,89 en mujeres. El valor de corte obtenido de 90,5 cm consiguió una Sensibilidad del 71,4%, Especificidad del 71,2% e índice Youden de 0,43.

Por su parte, el IMC obtuvo para toda la muestra un ABC= 0,81 (0,75-0,87), hombres (0,76) y mujeres (0,84). Para 26,6 Kg/m² como punto de corte, presentó una Sensibilidad del 71,4%, Especificidad del 72,1% e índice Youden de 0,44.

Finalmente, el %PG alcanzó un ABC de 0,68 (0,61-0,74) en la incidencia de SMet, para el grupo de hombres (0,78) y 0,87 en mujeres.

Tabla 45. Capacidad predictiva (Área bajo la curva) para los indicadores antropométricos en la incidencia de Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus tipo 2. Muestra basal.

| MUESTRA BASAL N=630 trabajadores | | | | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Índice Antropométrico | SÍNDROME METABÓLICO | | | DIABETES tipo 2 | | |
| | TOTAL | HOMBRES | MUJERES | TOTAL | HOMBRES | MUJERES |
| ICT | 0,82 (0,76-0,88) | 0,76 (0,68-0,83) | 0,91 (0,8-1) | 0,75 (0,63-0,87) | 0,63 (0,46-0,74) | 0,97 (0,94-0,99) |
| CC | 0,8 (0,75-0,85) | 0,74 (0,67-0,84) | 0,89 (0,78-1) | 0,72 (0,63-0,82) | 0,59 (0,44-0,74) | 0,96 (0,93-0,99) |
| IMC | 0,81(0,75-0,87) | 0,76 (0,69-0,84) | 0,84 (0,71-0,98) | 0,77 (0,65-0,89) | 0,7 (0,53-0,86) | 0,91 (0,83-0,889) |
| %PG | 0,68 (0,61-0,74) | 0,78 (0,71-0,84) | 0,87 (0,76-0,98) | 0,61 (0,46-0,75) | 0,72 (0,59-0,85) | 0,91 (0,82-1) |

VC: Valor de Corte S: Sensibilidad E: Especificidad IJ: Índice de Youden ICT: Índice cintura-talla CC: Circunferencia cintura IMC: Índice de Masa Corporal %PG: porcentaje de peso graso

Tabla 46. Valores de corte e indicadores de seguridad, validez y predicción para las variables antropométricas en la incidencia de Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus tipo 2. Muestra basal.

| MUESTRA BASAL N=630 trabajadores | | | | | | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|------------|-------------|-----------------|------------|--------------|-------------|
| Índice Antropométrico | SÍNDROME METABÓLICO | | | | DIABETES tipo 2 | | | |
| | VC | S | E | IJ | VC | S | E | IJ |
| ICT | 0,54 | 70% | 77% | 0,47 | 0,54 | 70% | 72,7% | 0,43 |
| CC | 90,5 | 71,4% | 71,2% | 0,43 | 91,3 | 70% | 70,7% | 0,41 |
| IMC | 26,6 | 71,4% | 72,1% | 0,44 | 27,3 | 70% | 76,7% | 0,47 |
| %PG | 27,8 | 65,1% | 60% | 0,25 | 27,8 | 70% | 57,1% | 0,27 |

VC: Valor de Corte S: Sensibilidad E: Especificidad IJ: Índice de Youden ICT: Índice cintura-talla CC: Circunferencia cintura IMC: Índice de Masa Corporal
%PG: porcentaje de peso graso

Para el valor de corte del 27,8% logró una Sensibilidad del 65,1%, Especificidad del 60% e índice Youden de 0,25.

En cuanto a la incidencia de DM tipo 2, el ICT obtuvo un ABC de 0,75 (0,63-0,87) para la muestra global, mientras que para hombres y mujeres fue de 0,63 y 0,97, respectivamente. El punto de corte para la muestra global fue de 0,54 obteniendo una Sensibilidad del 70%, una Especificidad del 72,7% y un índice de Youden de 0,43 (Tabla 46).

Para la CC el ABC global fue de 0,72 (0,63-0,82), 0,59 en hombres y 0,96 en mujeres. El valor de corte obtenido de 91,3 cm consiguió una Sensibilidad del 70,4%, Especificidad del 70,7% e índice Youden de 0,41.

Por su parte, el IMC obtuvo para toda la muestra un ABC= 0,77 (0,65-0,89), hombres (0,7) y mujeres (0,91). Además, para 27,3 Kg/m² como punto de corte, presentó una Sensibilidad del 70%, Especificidad del 76,7% e índice Youden de 0,47.

Finalmente, el %PG alcanzó un ABC de 0,61 (0,46-0,75) en la incidencia de SMet, para el grupo de hombres (0,72) y 0,91 en mujeres. Con el valor de corte de 27,8%, este indicador alcanzó una S=70%, E= 57,1% e índice Youden= 0,27.

4.4. Regresión de Cox.

La Tabla 47 muestra el análisis de regresión de Cox (resultados ajustados y crudos) para la incidencia de SMet y variables explicativas. En el análisis crudo (univariante) todas las covariables mostraron significación estadística, excepto género.

Destacan el nivel de estudios mostrando mayor riesgo de incidencia de SMet cuanto menor es el nivel de formación: estudios secundarios HR ajustada = 0,55 (0,37 – 0,96), y estudios universitarios HR= 0,33 (0,12 - 0,6).

También los fumadores han sufrido más incidencia de SMet, obteniendo un valor de HR ajustada = 2 (1,1–3,5) frente a la categoría de referencia (no fumador).

El grupo con mayor consumo de alcohol ha logrado una HR cruda=1,5 (0,86-2,7) y, por último, los trabajadores que realizaban mayor actividad física, nivel de actividad física 2 (> 600 METS/sem), han mostrado una HR no ajustada de 0,4 (0,23 - 0,69).

Tabla 47. Regresión de Cox en la incidencia de SMet. Variables de persona y estilos de vida.

| Variable | HR cruda IC (95%) | p | HR ajustada* IC (95%) | p |
|----------------------------|----------------------|--------|-----------------------|--------|
| Edad (años) | 1,04 (1,003-1,09) | <0,05 | | |
| Género | | | | |
| Mujeres | 1 | | | |
| Hombres | 1,4 (0,8 - 2,5) | 0,26 | | |
| Nivel de Formación | | | | |
| Primarios | 1 | | 1 | |
| Secundarios | 0,47 (0,27 - 0,8) | 0,01 | 0,55 (0,3 - 0,96) | <0,05 |
| Universitarios | 0,2 (0,08 - 0,4) | <0,001 | 0,3 (0,12 - 0,6) | <0,001 |
| Consumo tabaco | | | | |
| No fumadores | 1 | | 1 | |
| Fumadores | 1,7 (0,85 - 3,4) | 0,136 | 1,8 (0,9 - 3,6) | 0,08 |
| Exfumadores | 2,8 (1,5 - 5,1) | 0,001 | 2 (1,1 - 3,5) | <0,05 |
| Consumo de Alcohol | | | | |
| Bajo | 1 | | | |
| Alto | 1,5 (0,86-2,7) | <0,05 | | |
| Actividad Física | | | | |
| Nivel 1 (Seden-Lig) | 1 | | 1 | |
| Nivel 2 (Mod-Inten) | 0,4 (0,23 - 0,69) | <0,05 | 0,65 (0,4 - 1,1) | 0,13** |
| IMC | 1,3 (1,3 - 1,4) | <0,05 | | |
| CC | 1,1 (1,09 - 1,13) | <0,001 | | |
| ICT | | | | |
| ICT<0,55 | 1 | | 1 | |
| ICT≥0,5 | 7,5 (4,5 - 12,6) | <0,001 | 3,7 (2 - 6,8) | <0,001 |
| %PG | 1,1 (1,1 - 1,2) | <0,05 | 1,1 (1,07 - 1,16) | <0,001 |
| TAS mm Hg | 1,05 (1,03 - 1,07) | <0,001 | | |
| TAD mm Hg | 1,08 (1,05 - 1,1) | <0,001 | | |
| Leucocitos cel/μL | 1,003 (1-1) | <0,05 | | |
| Linfocitos cel/μL | 1 (1 - 1) | 0,5 | | |
| Glucosa mg/dL | 1,04 (1,03 - 1,05) | <0,001 | | |
| C-HDL mg/dL | 0,95 (0,93 - 0,98) | <0,001 | | |
| TG mg/dL | 1,01 (1,004 - 1,009) | <0,001 | | |
| Ácido úrico | 1,3 (1,05 - 1,6) | <0,05 | 1,3 (1,08 - 1,6) | <0,01 |

HR: Hazard Ratio IC: Intervalo de confianza ICT: Índice cintura-talla CC: Circunferencia cintura

IMC: Índice de Masa Corporal %PG: porcentaje de peso grasa TAS: Tensión arterial sistólica

TAD: Tensión arterial diastólica

** Regresión de Cox ajustada por: edad, género, tabaco, alcohol, nivel de educación, actividad física, IMC, CC, ICT, TAD, TAS, Leucocitos, Linfocitos y ácido úrico.

** Comprobado que no se comporta como variable confusora.

Dentro de las variables antropométricas destaca el ICT. Aquellos trabajadores con $ICT \geq 0,55$ en el momento de presentar SMet, han mostrado una HR crudo de 7,5 (4,5 – 12,6) y ajustado de $HR = 3,7$ (2 – 6,8).

Por su parte, el %PG ha conseguido un valor ajustado de $HR=1,1$ (1,07-1,16). El IMC, CC y tensión arterial sistólica y diastólica no han conseguido significación estadística en la regresión de Cox ajustada.

Por último, de las variables analíticas, el ácido úrico ha obtenido un $HR=1,3$ (1,1-1,6).

Para la variable con mayor HR (ICT), se ha realizado una curva operador-receptor con SMet, obteniendo un área bajo la curva del 0,82 (0,8–0,9), El punto de corte se ha establecido en $ICT=0,53$ mostrando una sensibilidad del 77,8% y una especificidad del 73,2% e índice de Youden de 0,51.

Para las covariables del modelo ajustado final se aplicó el test de Hosmer-Lemeshow, que arrojó diferencias no significativas ($p > 0,05$) para cada una de ellas, mostrando que se cumple la condición de proporcionalidad de riesgos y que las covariables no son tiempo-dependientes,

En cuanto a la regresión de Cox para la incidencia de DM, el limitado número casos nuevos de DM (10 trabajadores) ha provocado que los resultados sean poco consistentes, desde el punto de vista estadístico y sólo se haya podido llevar a cabo un análisis crudo. De esta manera, el $ICT \geq 0,55$ ha presentado un $HR=2,8$ (0,6-1,3), el IMC $HR=1,3$ (1,15-1,5), el %PG $HR=1,1$ (1-1,2), el consumo de tabaco $HR=2$ (0,5-8,4), el ácido úrico $HR=1,3$ (0,8-2,1), y el nivel universitario de formación académica $HR=0,78$ (0,07-8,8).

4.5. Modelo predictivo de SMet basado en cadenas de Markov.

Basalmente, de los 630 trabajadores, 277 (44%) no tenían ningún componente de SMet, 257 trabajadores mostraron un componente aislado (40,8%), y el resto, 96 trabajadores (15,2%) dos componentes en diferentes combinaciones.

Con un solo componente aislado, destacan con glucemia elevada 92 trabajadores (14,6%), y 82 con hipertensión arterial (13%); mientras que en

la combinación de dos componentes, el grupo mayoritario estuvo formado por (G + HTA) con 39 trabajadores (6,2%).

La Tabla 48 recoge los estados en los que se dividió la muestra basalmente, las probabilidades de transición entre los mismos desde el inicio al final del estudio, y el riesgo de desarrollar SMet desde cualquier estado inicial, en el periodo de estudio (9,2 años), aproximadamente 10 años.

Se observa que los trabajadores que, basalmente, no poseían ningún componente, el riesgo de desarrollar SMet fue del 4%; en los trabajadores con un solo componente, destaca la CC con un riesgo del 30% y HDL que no consigue ningún caso. Además, el 61,9% de los trabajadores con combinación de (CC + HTA) han desarrollado SMet al finalizar el estudio.

Por su parte, la Tabla 49 resume las probabilidades de desarrollar SMet a 18,4 años (aproximadamente 20 años) a partir de los estados basales mediante la aplicación de la cadena de Markov. Se destaca que la probabilidad de padecer SMet entre los trabajadores sin componentes ha sido del 11,3%, del 52,8% para el grupo con HTA+CC, 51,1% para el grupo de trabajadores con G+CC, y del 41% de probabilidad para los trabajadores con CC elevado.

Tabla 48. Probabilidades de transición entre estados de SMet obtenidos en el estudio longitudinal a 10 años. Datos expresados en porcentajes. Muestra basal (n= 630 trabajadores)

| Estados basales (N) | ESTADOS DE TRANSICIÓN | | | | | | | | | | |
|----------------------|-----------------------|-------|------|-------|-------|------|---------|--------|----------|-------|--------------|
| | Ninguno | G | HDL | TG | HTA | CC | G + HTA | G + CC | HTA + CC | Otros | SMet |
| Ninguno (277) | 57% | 9.3% | 2.5% | 3.6% | 6.9% | 2.9% | 4% | 2.2% | 1.4% | 6.2% | 4% |
| G (92) | 27.5% | 20.9% | 0 | 4.4% | 8.8% | 2.2% | 11% | 1.1% | 0 | 15.4% | 8.7% |
| HDL (30) | 50% | 13.3% | 10% | 6.7% | 0 | 6.7% | 0 | 0 | 0 | 13.3% | 0 |
| TG (43) | 25.6% | 7% | 0 | 18.6% | 7% | 9.3% | 2.3% | 0 | 0 | 14% | 16.2% |
| HTA (82) | 29.3% | 3.7% | 2.4% | 7.3% | 13.4% | 1.2% | 22% | 1.2% | 1.2% | 11% | 7.3% |
| CC (10) | 10% | 0 | 0 | 0 | 0 | 20% | 0 | 30% | 0 | 10% | 30% |
| G + HTA (39) | 23.1% | 7.7% | 0 | 0 | 15.4% | 2.6% | 20.5% | 0 | 2.5% | 15.4% | 12.8% |
| G + CC (12) | 0 | 8.3% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 25% | 16.7% | 8.3% | 41.7% |
| HTA + CC (21) | 4.8% | 0 | 0 | 4.8% | 9.5% | 0 | 0 | 0 | 14.2% | 4.8% | 61.9 |
| Otros (24) | 16.7% | 8.3% | 4.2% | 4.2% | 8.3% | 0 | 12.5% | 4.2% | 8.3% | 12.5 | 20.8 |
| SMet* (54) | 9.3% | 0 | 0 | 1.8% | 5.5% | 0 | 0 | 1.8% | 7.4% | 7.4% | 66.8% |

G: Glucosa HDL: Colesterol HDL TG: Triglicéridos HTA: Hipertensión arterial (TA ≥ 130/85 mmHg) CC: Circunferencia de Cintura

*Cohorte de 54 trabajadores con SMet incluidos a comienzo del estudio para igualar el número filas y columnas de la matriz de Markov

Tabla 49. Probabilidades de transición entre estados de SMet obtenidos en el estudio longitudinal a 20 años. Datos expresados en porcentajes. Muestra basal (n= 630 trabajadores)

| ESTADOS DE TRANSICIÓN | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|----------------|----------|------------|-----------|------------|-----------|----------------|---------------|-----------------|--------------|--------------|
| Estados basales (N) | Ninguno | G | HDL | TG | HTA | CC | G + HTA | G + CC | HTA + CC | OTROS | SM |
| Ninguno (277) | 35,1% | 8,1% | 1,8% | 4,1% | 7,6% | 2,8% | 6,8% | 3,4% | 3,3% | 9,3% | 17,6% |
| G (92) | 30,8% | 7,7% | 1,6% | 4,0% | 8% | 2,5% | 7,7% | 3,1% | 3,7% | 9,8% | 21,2% |
| HDL (30) | 35,3% | 8,5% | 1,9% | 4,2% | 7,3% | 3,2% | 6,6% | 3,9% | 3,2% | 9,5% | 16,6% |
| TG (43) | 28,2% | 6,6% | 1,5% | 4% | 7,2% | 2,8% | 6,1% | 4,1% | 4,3% | 9,4% | 25,8% |
| HTA (82) | 31,4% | 7,4% | 1,7% | 4% | 8,1% | 2,6% | 7,8% | 3% | 3,6% | 9,8% | 20,7% |
| CC (10) | 16,2% | 4,4% | 0,8% | 2,6% | 5,7% | 1,6% | 3,1% | 6,4% | 7,6% | 8,4% | 43,2% |
| G + HTA (39) | 29,4% | 6,9% | 1,6% | 3,7% | 8,2% | 2,2% | 7,8% | 2,9% | 4,0% | 9,7% | 23,5% |
| G + CC (12) | 15,4% | 3,6% | 0,7% | 3,1% | 6,6% | 0,7% | 3,5% | 3,5% | 7,4% | 8,4% | 47,1% |
| HTA + CC (21) | 19% | 3,2% | 0,9% | 3,4% | 7% | 1,1% | 4% | 2,3% | 6,2% | 8,4% | 44,4% |
| Otros (24) | 26,6% | 6,1% | 1,4% | 3,8% | 7,7% | 2% | 6,5% | 2,8% | 4,7% | 9,4% | 29,1% |
| SMet* (54) | 19,4% | 3,4% | 0,9% | 3,3% | 6,9% | 1% | 3,8% | 2,4% | 6,3% | 8,3% | 44,3% |

G: Glucosa HDL: Colesterol HDL TG: Triglicéridos HTA: Hipertensión arterial (TA \geq 130/85 mmHg) CC: Circunferencia de Cintura

*Cohorte de 54 trabajadores con SMet incluidos a comienzo del estudio para igualar el número filas y columnas de la matriz de Markov

capítulo

5

DISCUSIÓN

Evolución del SMet 2001-2013

En el primer apartado de resultados se han mostrado dos estudios transversales al objeto de conocer la evolución de SMet en la población trabajadora del Ayuntamiento de Córdoba durante de 2001 a 2013.

La comparación de los resultados obtenidos con otros estudios similares debe considerar, al menos, tres cuestiones fundamentales:

- Los criterios de definición de SMet: la mayoría de las investigaciones publicadas han empleado la guía propuesta por NCEP-ATP III, y en menor medida IDF.
- La estructura de las poblaciones laborales comparadas en cuanto a las variables edad y sexo: como se ha evidenciado en esta investigación, la prevalencia de SMet está relacionada con la edad media de la población (mayor prevalencia de SMet a medida que aumenta la edad), así como con el género (mayor prevalencia en hombres que en mujeres).
- La diferenciación regional: mayor prevalencia de SMet en Asia, Oriente Medio, América, etc¹³¹.

Las prevalencias de SMet en 2001 y 2013 fueron de 16,3% y 13,6%, respectivamente. Este estudio ha mostrado que el SMet no sólo está asociado a edad y género, sino que también se relaciona con otras variables de persona y estilos de vida. Así, aquellos trabajadores con una formación más baja han mostrado mayor prevalencia de SMet, tanto en el estudio de 2001 (35,5%) como 2013 (27,3%). De igual forma, el menor grado de actividad física y el consumo de tabaco se relacionaron con el SMet.

Con respecto a la población general española, la prevalencia obtenida en nuestro estudio ha sido inferior a la aportada en el estudio DARIOS^{57,58} con una prevalencia en hombres del 32% y en mujeres del 29%, y en el estudio ENRICA⁵⁹ con una prevalencia del 22,7%, aunque ambos estudios emplearon criterios IDF.

También el estudio en población de Navarra⁶⁰, con criterios ATPIII mostró una prevalencia mayor 19,4%; así como la investigación de Buckland y cols¹³² en 1.104 personas de Cataluña que obtuvo una prevalencia de 24,8%.

A continuación se citan los resultados de varios estudios sobre prevalencia de SM en población laboral:

- El registro MESYAS⁶¹ en 2003, realiza un estudio en Valencia sobre 7.256 trabajadores de dos empresas (El Corte Inglés y Ford), con edad media de 45,4 años y un 82,4% de hombres. La prevalencia reportada fue del 10,2%.
- León Latre⁶³ muestra una prevalencia del 12%, en una muestra de 18.774 trabajadores adscritos a la mutua FREMAP para la realización de exámenes de salud laboral, con una edad media de 40,6 años y un porcentaje de hombres del 77,6%.
- El proyecto ICARA (Ibermutuamur Cardiovascular Risk Assessment)⁶² en una muestra de 259.014 trabajadores (72,9% hombres) y edad media de 36,4 años, obtuvo una prevalencia del 9,5%.
- Tauler y cols⁶⁴ en una población de 43.255 trabajadores de Baleares concluyen una prevalencia del 12,4%.
- Názara Otero¹³³, en una muestra de 282 trabajadores de una industria de Pontevedra, con edad media de 50,5 años y un 90,8% de hombres, obtiene una prevalencia del 12,1%.
- En 3.386 trabajadores de Aragón, Ledesma y cols¹³⁶ obtuvieron una prevalencia de SMet de 27,1%, con criterios consensuados para el diagnóstico.
- En cuanto a población europea trabajadora, el estudio de Bassei y cols¹³⁴, muestran una prevalencia del 12,8% en trabajadores de un hospital universitario portugués. También en Portugal, el estudio de Felipe-de-Melo y cols¹³⁵, sobre 1.387 trabajadores administrativos de una fábrica petrolera, reporta una prevalencia de SMet del 15%.

Referente al resto de factores de riesgo cardiovascular, la comparación entre nuestra población laboral en 2013 y la población española con edad \geq 20 años (estudio ERICE)¹⁵, destacamos que, la población española presenta prevalencias mayores de dislipidemia (hipercolesterolemia) (46,7%), Hipertensión Arterial (37,6%), obesidad (22,8%) y diabetes (6,2%). En cuanto a tabaquismo, las prevalencias son similares (32,8%).

Método NIM-Mets

En cuanto al segundo bloque de resultados, a partir de un estudio de prevalencia realizado en 2014 con 636 trabajadores, se ha confeccionado un nuevo método de detección precoz de SMet en población trabajadora basado en un fenotipo metabólico netamente antropométrico, definido por el índice cintura-talla (ICT) y la hipertensión arterial (HTA). El método se validó, en principio, en otra población laboral del Ayuntamiento de Córdoba (n=550 trabajadores).

La prevalencia global de SMet en 2014 fue del 14,9%, 19,4% en hombres y 5,4% en mujeres, muy similares a las encontradas en el apartado anterior.

Se destaca que en el grupo de 18 a 35 años no se han obtenido ningún caso de SMet. El incremento de la prevalencia de SMet con la edad oscila del 5,8% en hombres y 1,7% en mujeres para 31-40 años, a 32,4% en hombres y 18,4% en mujeres para el grupo de mayores de 50 años.

La asociación entre SMet y puesto de trabajo estuvo condicionada por la edad de los trabajadores. Los grupos laborales con mayor prevalencias de SMet, MI (Mandos Intermedios) y OAC (Otras actividades) obtuvieron cifras del 33% y 27,6%, respectivamente. Sin embargo, también se trataba de los puestos de trabajo con mayor edad media (50,9 años y 50,4 años, para MI y OAC, respectivamente). Por el contrario, el grupo laboral más joven (BOM, Bomberos) con una edad media de 36,2 años mostró la tasa de prevalencia más baja (5,6%).

En cuanto a los componentes de SMet, la hipertensión arterial (TA>130/85 mmHg) ha sido el factor más prevalente (31,9%), y más aún en hombres (39,5%), frente al 16,2% en mujeres. Sin embargo en mujeres, el componente de SMet con mayor prevalencia fue el Colesterol-HDL bajo (<50 mg/dL) 16,7%. Los resultados se hallan en consonancia con la tesis de León⁶³, donde la HTA es el principal componente en hombres (49%) y el Colesterol-HDL bajo en mujeres (35%). La tesis de González Bardanca⁶⁹, sobre 1500 sujetos de Baleares con prevalencia de SMet del 13%, presentó que la HTA fue el principal factor de riesgo (44,9%), pero con valores más elevados: hombres (61,7%) y mujeres (36,8%); y se destaca también que

el Colesterol-HDL bajo obtuvo una prevalencia mayor en hombres que en mujeres.

Uno de los aspectos más relevantes de la investigación ha sido evidenciar la excelente capacidad predictiva del ICT para SMet. De todas las covariables estudiadas el ICT obtuvo el mayor ABC 0,912 (0,88-0,94), incluso mayor que la CC 0,889 (0,8-0,94)) que forma parte de los componentes o criterios de diagnóstico de SMet. El IMC obtuvo un ABC de 0,883 (0,85-0,92).

Estos resultados arrojan valores más altos que los reportados por Bellido y cols⁸⁶ sobre una población de 3.316 pacientes españoles, que obtuvieron un ABC para ICT (0,729), CC (0,724) e IMC (0,68).

Browning et al¹⁰³, en un metaanálisis con 31 estudios (26 de ellos, diseños transversales), y una muestra conjunta de más de 300.000 personas, compararon el grado de discriminación de varios índices de obesidad con riesgo cardiometabólico. De los 31 estudios, 12 tenían como variable resultado el SMet, y concluyeron que el ICT fue el mejor indicador predictivo mostrando un ABC para hombres de 0,75 (0,697-0,803) y para mujeres de 0,762 (0,735-0,79). Los resultados para la CC indicaron un ABC de 0,747 (0,703-0,793) en hombres y 0,754 (0,72-0,787) en mujeres. El IMC obtuvo valores más bajos que ICT y CC.

De igual forma, estudios en Asia (Japón e India) y oriente próximo han mostrado mejores resultados para ICT frente a otros indicadores de obesidad central ^{85,138,139}.

En nuestro país, en una cohorte de trabajadores de mediana edad de la provincia de Málaga, donde se compara la bioimpedancia abdominal y los indicadores antropométricos en la predicción de SMet, las variables con mayor ABC fueron ICT (0,909) e IMC (0,915)¹⁴⁰.

Los valores de corte para los indicadores antropométricos son específicos para un grupo de población (tipo de etnia, estratificación etaria y de género, etc.)^{73,85,86}.

En nuestro estudio, el ICT obtiene, para un punto de corte de 0,55 una sensibilidad en la predicción de SMet del 90,4%; la CC con un valor de corte de 94,75 cm consigue una sensibilidad del 84,2%; y finalmente, el IMC con un valor de corte de 28,5 Kg/m² alcanza una sensibilidad del 83,2%.

Fernández-Vázquez et al. con trabajadores de Málaga, determina un valor de corte de ICT > 0,65, consiguiendo una Sensibilidad del 53,3% y una Especificidad del 89,9%.¹⁴⁰ Bennasar-Veny y cols., en una muestra de 50.254 trabajadores españoles, obtuvieron un valor de corte para IMC de 27,16 Kg/m² y un sensibilidad del 78%⁷³.

Perturson y cols.¹⁴¹ evaluaron la asociación entre los diferentes índices antropométricos y la mortalidad general y por causas cardiovasculares. La cohorte estuvo formada por 62.223 sujetos Noruega (20-79 años) seguidos por un periodo medio de 12 años. Para un valor de corte de ICT > 0,55 muestran una HR de 1,65 frente al grupo de referencia. Por su parte, la CC con un valor de corte de 100-109 cm, obtuvo una HR=1,27 e IMC con valor de corte (30-35 Kg/m²) alcanzó una HR=1,42.

En el análisis de regresión logística múltiple las variables significativas del modelo final fueron ICT, IMC, %PG y TAD. A partir de ellas, se construyeron tres modelos predictivos de SMet, según se usaran las variables antropométricas de forma cuantitativa (por intervalos) o cualitativa (dicotómica) y con diferentes puntos de corte. Al no encontrar diferencias significativas entre los modelos 1 y 2, se optó por el modelo cualitativo porque su manejo, en el ámbito clínico, resultaba más simple y versátil.

El árbol de decisión clínica configurado a través de la metodología CHAID, seleccionó al ICT y la HTA como los mejores predictores en la ocurrencia de SMet. Con estas dos variables antropométricas se podrían detectar el 77,9% de todos los casos de SM existentes en la muestra de estudio.

Si el trabajador presenta un ICT bajo (<0,55) y no muestra HTA (TA < 128/85 mmHg), la probabilidad de padecer SMet es muy baja (0,5%), y por tanto, no sería recomendable realizar una analítica de sangre para el diagnóstico de SM.

Si el trabajador presenta sólo HTA (TA ≥ 128/85 mmHg), la probabilidad de padecer SM también es muy baja (<10%), y por tanto, tampoco sería recomendable realizar analítica de sangre para confirmar o descartar el diagnóstico de SM.

Sin embargo, cuando sólo aparece el ICT alto (≥0,55), la probabilidad de sufrir SM es moderada (16,9%), y se ha de valorar la coexistencia de otros

factores de riesgo cardiovascular que justifiquen la práctica de pruebas sanguíneas.

Por último, la coexistencia de ambos predictores (ICT alto y HTA) mostró una probabilidad alta de presentar SMet (61,7%). La realización de analítica de sangre puede ser útil para conocer el estado metabólico del trabajador, aunque el diagnóstico quede, prácticamente, definido.

Diversas investigaciones han planteado modelos de predicción de SMet basados en métodos no invasivos. De Kroon y cols. han propuesto un árbol de decisión empleando tres variables antropométricas (IMC, CC y TA) para la identificación de SMet en adultos jóvenes¹⁴². El riesgo de presentar SMet cuando con la CC y TA altas fue del 64,3% y del 66,7% para sujetos obesos y no obesos, respectivamente.

Miller y cols. también utilizaron un árbol de decisión para la detección de SMet en población adulta joven, pero incluyendo, simultáneamente, variables antropométricas y analíticas (CC, TG, HDL, glucosa)¹⁴³. Además, otros estudios se han apoyado en la confección de redes neuronales artificiales y modelos de Markov para obtener patrones matemáticos predictivos de SMet en los que incluyen tanto variables antropométricas como analíticas ^{144,145}.

Finalmente, se ha validado el método NIM-MetS propuesto en una nueva población de 550 trabajadores municipales usando como prueba de referencia los criterios de NCEP-ATPIII. Los indicadores obtenidos muestran una alta capacidad predictiva y validez diagnóstica de SMet en población trabajadora (de 18 a 65 años), convirtiéndose en una herramienta eficaz en la prevención de DM tipo 2 y ECV en población laboralmente activa. La validez del método propuesto arrojó un índice de Youden de 0,87 (S=91,6% y E=95,7%) y un índice de validez o capacidad diagnóstica del 94,2%. En cuanto a la seguridad del método, los valores VP+ y VP- fueron 79,2% y 98,5%, respectivamente.

Reproducibilidad y validación de NIM-MetS

Tras los resultados obtenidos de la investigación anterior, resultaba necesario reproducir el estudio en otra muestra de mayor tamaño al objeto de soslayar las limitaciones que pudiera entrañar la muestra de 636 trabajadores municipales de Córdoba, sobre todo, el pequeño número de casos de SMet en mujeres (sólo 11 de los 95 casos detectados en los 636 sujetos de Córdoba), así como el moderado tamaño de los grupos de edad.

Por ello, se presentó una propuesta de colaboración con el Grupo de Investigación "Evidencia, Estilos de vida y Salud" perteneciente a la UIB (Universiad de las Islas Baleares) cuyo investigador principal es el Dr. Antoni Aguiló Pons, y se llevó a cabo una estancia predoctoral en marzo de 2016, en la Facultad de Enfermería y Fisioterapia, junto al Dr. Miquel Bennasar Veny, profesor de la UIB y miembro del grupo de investigación.

Con este nuevo estudio se intentó responder a cinco cuestiones fundamentales:

1. ¿Cuál sería la Sensibilidad y Especificidad de NIM-MetS en una gran muestra de trabajadores distinta a la población laboral donde fue construido?
2. ¿Se podría obtener el mismo método de detección precoz de SMet a partir de una muestra mayor y distinta a la utilizada en Córdoba?.
3. ¿Se obtendría nuevamente el umbral para $ICT \geq 0,55$?
4. ¿El valor de corte propuesto por NIM-MetS sería válido para hombres y mujeres y en diferentes grupos de edad?
5. ¿Qué correcciones se aplicarían a NIM-MetS?

En definitiva, se ha intentado reproducir y validar nuevamente NIM-MetS a partir de un estudio sobre una muestra de 60.799 trabajadores de las Islas Baleares, y se considera que las cuestiones anteriores se han respondido aceptablemente.

Cuando el método NIM-MetS se aplicó en la nueva muestra de trabajadores frente a NCEP-ATP III como prueba de referencia, se observó que globalmente, la Sensibilidad fue del 54,7%, Especificidad del 94,9% e índice de validez del 91,2%. El valor de la Sensibilidad es inferior a la obtenida por NIM-MetS durante su construcción (77,8%) y mucho más baja

que la Sensibilidad conseguida en la validación en Córdoba (91,6%). Por otra parte, la Especificidad e índice de Validez, prácticamente son iguales.

Este descenso de la sensibilidad del test puede ser debida a las diferencias por edad, género y prevalencia de SMet entre las muestras de trabajadores de Córdoba y de Baleares. Así, la edad media de Córdoba fue de 45 años por 40 en Baleares, el 67,9% de la muestra en Córdoba eran hombres, mientras que en Baleares fue del 57,3%; y por último, la prevalencia de SMet en Córdoba fue del 14,9% frente al 9% en la Comunidad Balear.

En la descripción de los índices de validez de NIM-MetS por género, edad y prevalencia de SMet, se ha observado como la Sensibilidad del test era mayor en hombres que en mujeres, y en aquellos estratos con mayor prevalencia de SMet (mayor edad media y menor proporción de mujeres).

Por otra parte, el ICT ha vuelto a ser la variable antropométrica con mayor capacidad discriminativa para SMet. El ABC fue de 0,85 (0,84-0,86), mayor que la CC 0,83 (0,82-0,84), IMC 0,8 (0,8-0,81) y TAD 0,79 (0,79-0,8).

El valor de corte global obtenido para ICT fue de 0,544 o sea, 6 milésimas menos que el propuesto por NIM-MetS en Córdoba. Por género, el valor de corte para hombres fue de 0,558 y para mujeres 0,525. La diferencia hallada fue de 0.033 puntos de ICT (6,07% de variación sobre el valor de corte de ICT para el total de la muestra).

Por otra parte, cuando se compararon los valores de corte de ICT en los diferentes grupos de edad, es el grupo de edad más joven (20-30 años) el que ofrece mayores diferencias en los valores de corte par ICT. No obstante, la diferencia entre el umbral mínimo y máximo fue de tan solo 0,039, lo que representa el 7,17% de variación sobre el valor de corte global de ICT en la muestra (0,544).

A esta misma conclusión llegaron Arnaiz y cols¹⁴⁶ que demostraron que el ICT no varía con la edad, género ni desarrollo puberal en niños chilenos, determinando así mismo, un valor de corte para ICT de 0,55.

En cuanto a la construcción del modelo predictivo, destacamos que en la regresión logística univariante, aquellos sujetos con un $ICT \geq 0,54$ presentaron 14,7 veces más SMet que los trabajadores con un ICT por debajo de ese

valor. Las dos variables con mayor Odds Ratio en el análisis multivariante fueron ICT y TAD, por tanto, nuevamente mostraron mejor capacidad discriminante que el resto de covariables.

Se confrontaron 8 puntos de corte de ICT frente a tres modelos de presión arterial originando 24 árboles de decisión. El valor de corte para la presión sanguínea fue $TA \geq 128/80$ mmHg. A partir de los valores del índice de Youden y la probabilidad de detección del árbol en el nodo 6, se construyó la gráfica que determinó el valor de corte definitivo de ICT, quedando concretado en 0,558.

El método NIM-MetS corregido ha empleado dos variables antropométricas para la detección precoz de SMet: $ICT \geq 0,558$ y $TA \geq 128/80$ mmHg, y a partir de ellas, ha establecido cuatro grupos de riesgo de presentar SMet:

- Riesgo muy bajo (0,4%): $ICT < 0,558$ y $TA < 128/80$ mmHg.
- Riesgo bajo (8,3%): $ICT < 0,558$ y $TA \geq 128/80$ mmHg.
- Riesgo Moderado (16,3%): $ICT \geq 0,558$ y $TA < 128/80$ mmHg.
- Riesgo Alto (50,5%): $ICT \geq 0,558$ y $TA \geq 128/80$ mmHg.

Capacidad predictiva de ICT en incidencia de SMet y DM tipo 2

Finalmente, se ha querido evidenciar si el ICT es realmente una variable predictora o únicamente una variable asociada a un hecho epidemiológico como es el SMet. Aunque los estudios incluidos en esta investigación inducen a pensar que el ICT es un extraordinario predictor de SMet y ha demostrado mejor capacidad discriminativa que el resto de índices antropométricos de obesidad central y general, se consideró que la confirmación mediante un estudio epidemiológico analítico podría ser la prueba de evidencia definitiva.

Por ello, se ha estudiado la incidencia de SMet y DM tipo 2 en una cohorte de 630 trabajadores españoles y seguidos a lo largo de un periodo medio de 9,2 años. Los grupos de exposición se han distinguido por presentar, basalmente, un $ICT \geq 0,55$. Además, se han analizado las covariables más asociadas a dicha incidencia y que pueden ser interpretadas como predictores de SMet y DM tipo 2, presentando los valores de corte, sensibilidad, especificidad e índice de Youden.

Existen muy pocos estudios de incidencia de SMet y de DM tipo 2 en población europea mediterránea y, menos aún, en población trabajadora.

La DI global de SMet fue de 11 casos por mil trabajadores-año, mayor en hombres que en mujeres ($RR=1,6$). En España, el estudio de incidencia "SUN Project" llevado a cabo en 6.845 personas, con una edad media de 36,8 años y seguidos durante una mediana de 8,3 años, mostró una DI de 7,4 casos por mil personas-año¹⁴⁷. En Italia, un estudio de cohortes sobre población laboral (1.329 trabajadores, edad media de 41 años y 4 años de seguimiento) presentó una DI de 22,8 casos por mil trabajadores-año¹⁴⁸.

Por otra parte, existen gran número de estudios de incidencia de SMet llevados a cabo sobre población asiática que reportan tasas de DI que oscilan entre 7,5 y 22,4 casos por mil personas-año¹⁴⁹⁻¹⁵².

En lo que respecta a DM tipo 2, la incidencia global fue de 1,7 casos por mil trabajadores-año, mayor en hombres que en mujeres ($RR=2,1$). En España, dentro del estudio PREDIMED, la investigación llevada a cabo por Corella y cols.¹⁵³ sobre 7.098 personas con edad media superior a 60 años y seguidos durante 4,8 años, mostró una DI de 8,4 casos por mil personas-

año. Sin embargo, Domínguez y cols.¹⁵⁴, dentro del SUN longitudinal study, obtuvieron una DI de 0,89 casos por mil personas-año, llevado a cabo en 17.292 adultos jóvenes (edad media 38 años) y 9,2 años de seguimiento.

Por otra parte, en Alemania, destacamos dos estudios longitudinales prospectivos, uno sobre 10.258 sujetos con edad media de 55 años y un tiempo medio de seguimiento de 12 años, arrojó una DI para DM tipo 2 de 10,8 casos por mil personas-año¹⁵⁵; y otro sobre 6.012 personas (edad 35-74 años y 9,2 años de seguimiento) presentó una DI de 7,25 casos por mil personas-año¹⁵⁶.

La baja incidencia hallada en nuestro estudio puede explicarse al seguimiento de una muestra más joven que las comparadas (edad media=40,9 años) y basalmente libre de SMet, o sea, con menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular que la población general y, en consecuencia, con menor riesgo de desarrollar DM tipo 2.

Variables predictoras de SMet y DM tipo 2

El ICT ha sido el mejor predictor antropométrico en la incidencia de SMet, tanto analizado desde la muestra basal (RR crudo=7,5 y RR ajustado=4,6), como en la muestra final (HR crudo= 7,5 y HR ajustado=3,7). Además, globalmente ha sido el indicador que ha obtenido mayor área bajo la curva (0,82) y mejor índice de Youden (0,47) en condiciones basales y finales (ABC=0,82 e IJ=0,51). Se subraya que, basalmente, aquellos trabajadores con $ICT \geq 0,55$ han obtenido un riesgo de sufrir SMet similar a los sujetos que presentaban la combinación de dos de los cuatro componentes de SMet.

La CC mostró una asociación más débil que el ICT, con un RR crudo =7 y ajustado de 2,6 y un área bajo la curva de 0,82 (0,76-0,88).

La gran mayoría de los estudios que relacionan índices de obesidad central y SMet son transversales. El estudio de incidencia de Koch y cols.¹⁵⁷, sobre una muestra de 11.600 adultos chilenos seguidos durante 8 años, ha sido el único estudio prospectivo que analiza la predicción de diferentes indicadores antropométricos con la incidencia de SMet; y pone de manifiesto que el ICT es el mejor predictor con un área bajo la curva del 0,9 (hombres) y 0,81 (mujeres), seguido de la CC con 0,81 y 0,75 para hombres y mujeres,

respectivamente.

En lo que respecta a estudios transversales donde se analiza la capacidad predictiva de indicadores antropométricos y SMet, destacamos tres publicaciones: a) el metaanálisis de Savva y cols.¹⁵⁸ donde 8 de los 24 estudios incluidos compararon el ICT (punto de corte 0,5) e IMC (punto de corte 23 para población asiática y 25 para el resto) sobre el riesgo cardiometabólico en población asiática y no asiática, concluyendo que el ICT mostraba mayor fuerza de asociación que el IMC con SMet; b) la revisión sistemática llevada a cabo por Ashwell y cols.¹⁵⁹ donde 10 de los 31 estudios incluidos analizaron la asociación entre medidas antropométricas de obesidad central y SMet. El ICT obtuvo el mayor área bajo la curva 0,76 (hombres) y 0,75 (mujeres), frente a la CC que obtuvo un ABC de 0,75 (igual para hombres y mujeres) e IMC con un ABC de 0,72 (para hombres y mujeres); y c) el estudio multicéntrico de Bellido y cols.⁸⁶ realizado sobre 3.316 sujetos españoles, obtuvieron un ABC para ICT de 0,73, comportándose como el mejor predictor antropométrico de SMet (ATP_{III}).

En cuanto a DM tipo 2, nuestro estudio ha puesto de manifiesto que el IMC ha sido el predictor basal más fuertemente asociado a la incidencia de ésta (RR crudo= 8,4 y RR ajustado= 6,5), con un ABC de 0,77; seguido del ICT que obtuvo un RR crudo =4,2 y RR ajustado de 3,8 y un ABC de 0,75.

Browning et al¹⁰³, en una revisión sistemática con 38 estudios de los cuales 9 fueron prospectivos analizando incidencia de DM en hombres y mujeres de diferente origen étnico, concluyeron que el ICT y la CC fueron predictores significativos en el 67% de los mismos, mientras que el IMC lo fue en 55%. Además, al comparar el ABC media de los 9 estudios, el ICT obtuvo mayor promedio que CC e IMC. Estos estudios prospectivos indican que el ICT y la CC presentan una utilidad similar como predictores de DM tipo 2 en población adulta.

Kodama¹⁶⁰ et al en otra revisión sistemática donde analizan 15 estudios de incidencia de DM tipo 2 que incluían a 120.102 sujetos seguidos durante un periodo medio de 6 años, concluyó que el ICT y la CC fueron los indicadores más fuertemente asociados a la incidencia de DM tipo 2, superando a IMC e índice cintura-cadera.

Finalmente, aprovechando el diseño longitudinal de cohortes históricas se ha querido aplicar un modelo de Markov al objeto de aproximarnos a la historia natural del SMet, y centrar la atención en aquellos componentes que más contribuyen al desarrollo del mismo. No se han encontrado estudios similares en población española.

Sin embargo, los modelos de Markov se han empleado en numerosos estudios, tanto en población adulta como infantil,^{161,145} o para conocer el coste-beneficio de medidas sanitarias^{162,163}.

Se ha partido de un modelo multiestado reversible, constuido por 11 estadios. La matriz de Markov se ha completado con una cohorte de trabajadores con SMet al inicio del estudio (2001).

Basalmente, el componente aislado más frecuente fue la glucosa (G) con un 14,6%, seguido de la hipertensión arterial (HTA) con el 13%, mientras que la obesidad abdominal (CC) constituyó solo el 1,6%. Con dos componentes, la combinación más frecuente fue G + HTA con el 6,2% y CC + HTA con el 3,3%. La situación basal es particularmente importante para prevenir la incidencia de SMet. A priori, podríamos pensar que aquellos sujetos con hiperglucemia podrían tener mayor probabilidad de presentar SMet puesto que podrían haber desarrollado o instaurarse en breve un cuadro de resistencia a la insulina (base de la etiopatogenia de SMet).

En la bibliografía consultada, hemos hallado homogeneidad en los componentes basales. Así, en una investigación llevada a cabo en Alemania con 3.187 sujetos de 20 a 70 años, el componente basal aislado más prevalente fue la HTA (15,4%) y a continuación la CC (6,3%). La combinación de ambos fue también la más frecuente (19%)¹⁶⁴. Otro estudio longitudinal (2006-2011) sobre una cohorte de 7.510 personas (18-70 años) en China¹²¹, mostró que la HTA y la dislipidemia fueron los componentes más prevalentes en la muestra basal, con 29,8% y 26,7%, respectivamente. Y el estudio prospectivo de Baltimore¹⁶⁵, demostró que la HTA fue el componente más habitual en la muestra basal (15,4%).

El riesgo a 10 años de desarrollar SMet en aquellos trabajadores sin ningún factor de riesgo fue del 4%, menor que la obtenida por Chen y cols¹²¹ en China (probabilidad del 1% anual). Para los trabajadores con un componente aislado, el 30% de aquellos que presentaban obesidad central (CC elevada) desarrollaron SMet. Lo más destacable es que el mayor riesgo

de sufrir SMet recayó en el cluster (HTA + CC) con el 61,9%. Chen y cols. obtienen una incidencia del 20% anual en sujetos con 2 componentes.

De los 277 trabajadores totalmente sanos (sin ningún componente), el 57% mantiene este mismo estatus a 10 años y el 35% a 20 años. En la investigación desarrollada por Haring y cols, solo el 8% de los sujetos sanos se mantienen sin ningún factor de riesgo a los 5 años de seguimiento.

Finalmente cabe destacar, que la dislipidemia ha sido un factor desencadenante de SMet en los estudios revisados (citas). Sin embargo, en nuestro estudio de incidencia, sólo los TG han mostrado un papel relevante en el desarrollo de SMet (16,2%), subrayando que ningún trabajador con HDL como componente aislado progresó a SMet.

Limitaciones halladas en las investigaciones

Se han incluido en la muestra de estudio sólo aquellos trabajadores que han acudido voluntariamente a los exámenes de salud laboral realizados en la empresa, con lo cual, no se debe descartar el sesgo de selección.

Para el estudio de NIM-MetS, la baja prevalencia de SMet en mujeres conllevó un pequeño número de casos que condicionó el poder estadístico en los modelos de regresión logística.

La metodología CHAID empleada en la elaboración del árbol de decisión, recomienda que los tamaños muestrales sean muy grandes para optimizar la significación estadística. La muestra seleccionada en Córdoba (n=636) conlleva que los criterios para la formación de nodos parentales y filiales sean moderados (100 y 50, respectivamente).

Estas dos últimas limitaciones se han salvado en el estudio con población trabajadora de la Comunidad Autónoma Balear.

La incidencia de DM tipo 2 ha sido baja (10 casos nuevos) debido a que la muestra basal estaba libre de SMet. Esto podría significar que el riesgo cardiometabólico de la misma era sensiblemente inferior a la población

normal o estándar. Esta baja incidencia ha dificultado el análisis univariante, pero sobre todo ha condicionado el análisis ajustado multivariante.

No se disponían de datos sobre adherencia a la dieta mediterránea. Diversos estudios han puesto de relieve cómo la dieta mediterránea es un hábito de estilo de vida protector en la incidencia de riesgo cardiovascular.

El modelo de cadenas de Markov no se ha evaluado con una periodicidad anual o bienal, lo que ha derivado en la ausencia de probabilidades intermedias de desarrollo de SMet.

capítulo

6

CONCLUSIONES

- La prevalencia de SMet en la población trabajadora del Ayuntamiento de Córdoba ha sido similar, y en algunos casos, ligeramente superior a la hallada en otras poblaciones laborales españolas y europeas. Además, en el periodo de estudio (2001-2013), la prevalencia de SMet ha descendido del 16,3% al 13,6%, a pesar de que la edad media de la muestra en 2013 era mayor que en 2001.
- La prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular en los trabajadores municipales de Córdoba es inferior a la de la población Española.
- En el análisis no ajustado, se ha obtenido una clara relación entre las variables antropométricas (ICT e ICC) y las variables analíticas (ácido úrico) y la presencia de SMet.
- Se ha desarrollado y validado un nuevo método no invasivo de detección precoz de SMet (NIM-MetS), con importantes ventajas sobre otros métodos de detección y diagnóstico de SMet. NIM-Mets emplea, únicamente, dos variables antropométricas (ICT/HTA), fácilmente medibles en cualquier ámbito, ya sea sanitario (atención primaria, especializada, salud laboral, etc.) u otros (educación, centros de militares, penitenciarios o geriátricos, etc.); y excluye prácticas invasivas, cruentas o susceptibles de comportar riesgo iatrogénico.
- NIM-Mets introduce el ICT como componente de SMet, no incluido en ninguna otra propuesta de diagnóstico de SMet, ni en métodos analíticos ni biométricos. Ha demostrado ser el indicador de obesidad central que mejor discrimina SMet.
- Los valores de corte propuestos para las covariables del método ($ICT \geq 0,558$ y $TA \geq 128/80$ mm Hg) son comunes para hombres y mujeres, y para los distintos grupos de edad. Estas propiedades de uniformidad y estabilidad le confieren al método una mayor versatilidad y robustez en la práctica clínica.

- El método proporciona patrones de decisión con probabilidades diferentes de ocurrencia de SMet, debido a que asigna a cada covariable un "peso específico" distinto para su discriminación. Este aspecto no está contemplado en otros criterios (NCEP-ATPIII, IDF, WHO, etc.).
- Se ha desarrollado una webapp para equipos informáticos y dispositivos móviles de distribución gratuita, que permite la aplicación del método y aporta información sobre el fundamento y validación del mismo
- Los indicadores de validez, seguridad, y la concordancia clínica de este método con los criterios de NCEP-ATPIII, le hacen idóneo para el uso como test de screening de SM en población sana.
- La incidencia de SMet y DM tipo 2 en población trabajadora ha sido de 11 y 1,7 casos por mil trabajadores y año, menor que otras poblaciones trabajadoras del ámbito europeo mediterráneo.
- De los cuatro indicadores antropométricos, el ICT es, globalmente, el mejor predictor de incidencia de SMet y DM tipo 2. El valor de corte obtenido ha sido de 0,54 como variable basal y 0,53 como variable final. Un $ICT \geq 0,55$ es equiparable, en riesgo de incidencia, a la suma de dos componentes o factores de riesgo de SMet.
- El estado basal que presenta mayor riesgo de sufrir SMet a 10 y 20 años es la obesidad abdominal concomitante con la hipertensión arterial. El 4% de los trabajadores sin ningún componente desarrollaron SMet a 10 años.

capítulo

7

RESUMEN

ABSTRACT

RESUMEN

Nuevas variables predictoras en la incidencia de Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus tipo 2 en población trabajadora

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Metabólico (SMet) se define como un estado pluripatólogico, caracterizado por la presencia conjunta de varios factores de riesgo cardiovascular como son la obesidad abdominal, la hipertensión arterial y el metabolismo alterado de glúcidos y lípidos (bajo colesterol-HDL y elevación de triglicéridos). La principal consecuencia para la salud del SMet es su asociación con la incidencia de enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad renal, diabetes, etc.).

El aumento general de la prevalencia de MetS ha sido debido a la epidemia de obesidad que padece la población mundial. El sobrepeso y la obesidad son factores relacionados con la aparición de diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia y enfermedad cardiovascular. Más concretamente, la obesidad central, entendida como una acumulación excesiva de grasa abdominal, es un importante predictor de riesgo metabólico y SMet.

OBJETIVOS

- Conocer la validez predictiva de los diferentes indicadores de obesidad abdominal (IMC, ICT, ICC, PG, ABSI, etc.) en la incidencia y prevalencia de SMet y DM tipo 2.
- Proponer un valor de corte único para el ICT en hombres y mujeres, así como para los diferentes grupos de edad.
- Proponer y validar un nuevo método de detección precoz de SMet en población sana basado, únicamente, en variables antropométricas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha optado por un diseño epidemiológico mixto y múltiple, compuesto por los siguientes estudios:

Dos estudios de prevalencia para conocer la evolución del SMet en población trabajadora del Ayuntamiento de Córdoba: inicial (2001-2003 con 320 trabajadores) y otro al final (2011-2013 con 316 trabajadores).

Dos estudios de prevalencia para configurar el método de detección precoz de SMet: uno para su creación en población laboral de Córdoba (n=636 trabajadores en 2014) y otro para su reproducibilidad en población laboral de la Comunidad Autónoma de las Islas Baleares (n=60.799 trabajadores en 2016).

Dos estudios de pruebas diagnósticas para validar el nuevo método de detección precoz: uno en población laboral de Córdoba (n=550 sujetos) y otro en población trabajadora balear (n=60.799 trabajadores).

Un estudio longitudinal de cohortes históricas para determinar incidencia de SMet y DM tipo 2, así como la validez predictiva de las variables antropométricas, llevado a cabo en población trabajadora del Ayuntamiento de Córdoba de 2001 a 2015 (n=630 trabajadores).

RESULTADOS

La prevalencia de SMet en población trabajadora del Ayuntamiento de Córdoba fue del 16,3% (2001) y 13,6% (2013).

En la discriminación de SMet, el ICT ha mostrado el mayor área bajo la curva (0,912), seguido de CC (0,889). El valor de corte para ICT fue de 0,55. Las variables antropométricas para el método de detección precoz de SMet fueron ICT (0,55) y HTA (TA \geq 128/85 mmg Hg), obteniendo una S=77,8%, E=91,5% e IV=89,5%.

En la reproducibilidad del método en trabajadores de otra comunidad autónoma, el método quedó configurado con ICT (0,558) y HTA (TA \geq 128/80 mmHg), consiguiendo una S=56,4%, E=94,5% e IV=91,1%.

La incidencia de SMet y DM tipo 2 fue 11 y 1,74 casos (mil trabajadores-año), respectivamente. En la incidencia de SMet, el mejor predictor fue ICT con un HR ajustado de 3,4 y un valor de corte de 0,54. En

la incidencia de DM tipo 2 el mejor predictor fue el IMC con un RR crudo de 8,4 seguido de ICT con RR crudo de 3,8.

Los trabajadores con $ICT \geq 0,55$ mostraron el mismo riesgo de incidencia de SMet a 10 años que aquellos que tenían dos componentes o factores de riesgo.

CONCLUSIONES

El ICT es el indicador antropométrico que mejor predice y discrimina la incidencia y prevalencia de SMet en población sana.

Se ha desarrollado y validado un nuevo método no invasivo de detección precoz de SMet (NIM-MetS) que emplea, únicamente, dos variables antropométricas (ICT/HTA). Los valores de corte propuestos para las covariables del método ($ICT \geq 0,558$ y $TA \geq 128/80$ mm Hg) son comunes para hombres y mujeres, y para los distintos grupos de edad.

La incidencia de SMet y DM tipo 2 en población trabajadora ha sido de menor que otras poblaciones trabajadoras del ámbito europeo mediterráneo.

Se propone un valor de corte $ICT \geq 0,55$ como predictor de incidencia de SMet y DM tipo 2 en población trabajadora.

SUMMARY

New predictor variables in the incidence of metabolic syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus in working population

INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MetS) is defined as a pluripathological state, characterized by the joint presence of several cardiovascular risk factors such as abdominal obesity, high blood pressure and altered metabolism of carbohydrates and lipids (low HDL-cholesterol and elevated triglycerides). The main consequence for the health of MetS is its association with the incidence of cardiovascular disease (ischemic heart disease, stroke, kidney disease, diabetes, etc.).

The overall increase in the prevalence of MetS has been due to the obesity epidemic faced by the world population. Overweight and obesity are factors related to the onset of type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia and cardiovascular disease. More specifically, central obesity, defined as an excessive accumulation of abdominal fat, is an important predictor of metabolic risk and MetS.

AIMS

- To determine the predictive validity of the different indicators of abdominal obesity (BMI, ICT, ICC, PG, ABSI, etc.) in the incidence and prevalence of MetS and type 2 DM.
- To propose a single cut value for ICT in men and women and for different age groups.
- To propose and validate a new method of early detection of MetS in healthy population based solely on anthropometric variables.

MATERIAL AND METHODS

It has opted for a mixed and multiple epidemiological design, consisting of the following studies:

Two cross-sectional studies of the evolution prevalence of MetS in working population of the City of Córdoba: initial (2001-2003 with 320 workers) and at the end (2011-2013 with 316 workers).

Two cross-sectional studies to configure the method for the early detection of MetS: one for the creation in working population of Córdoba (n = 636 workers in 2014), and othe for the reproducibility in working population from the Balearic Islands (n = 60,799 workers in 2016).

Two diagnostic tests accuracy to validate the new method for the early detection, the first study was carried on in Cordob (n = 550 subjects), and the second study was conducted in a Balearic working population (n = 60,799 workers).

Finally, a longitudinal cohort study to determine incidence of MetS and type 2 DM, as well as the predictive validity of the anthropometric variables, carried out on working population of the City of Cordoba 2001-2015 (n = 630 workers).

RESULTS

The prevalence of MetS in working population of the City of Córdoba was 16.3% (2001) and 13.6% (2013).

In MetS discrimination, WHtR has obtained the greatest area under the curve (0.912), followed by WC (0,889). The cutoff value for WHtR was 0.55. Anthropometric variables for the method for the early detection of MetS were WHtR (0.55) and Hypertensin ($BP \geq 128 / 85$ mmg Hg), obtaining a Sesity (S)= 77.8%, Specificity (SP)= 91.5% and Validity Index (VI)= 89, 5%.

In the reproducibility of the method in another working population, the method was configured with WHtR (0.558) and hypertension ($BP \geq 128/80$ mmHg), achieving an S= 56.4%, SP=94.5% and VI= 91.1%. The incidence of MetS and type 2 DM was 11 and 1.74 cases (thousand workers-year), respectively. In the incidence of MetS, the best predictor was WHtR with an adjusted HR of 3.4 and a cutoff value of 0.54. In the incidence of type 2 DM

was the best predictor BMI with crude RR of 8.4, followed by ICT with crude RR 3.8. The workers with $WHtR \geq 0,55$ showed the same risk of incidence of MetS to 10 years than those who had two components or risk factors.

CONCLUSIONS

WHtR is the anthropometric indicator that best predicts and discriminates the incidence and prevalence of MetS in healthy population.

We have developed and validated a new non-invasive method for early detection of MetS (NIM-MetS) using only two anthropometric variables (WHtR/BP). The cutoff values proposed for the variables of the method ($WHtR \geq 0,558$ and $BPA \geq 128 / 80$ mm Hg) are common for men and women, and for different age groups.

The incidence of MetS and type 2 diabetes in working population has been lower than other working populations of Mediterranean Europe.

We have proposed a cutoff value for $WHtR \geq 0.55$ as a predictor of incidence of MetS and type 2 diabetes in working population.

capítulo

8

REFERENCIAS

Referencias

1. Morgagni GB. The seat and causes of diseases investigated by anatomy (De sedibus et causis morborum per anatomen indagata). Vol. 1. Padova: Remondini. 1975
2. Kylin E. Studien ueber das hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamie syndrom. Zentralblatt Fue Innere 1923; 44: 105-127
3. Marañón G. Prediabetic states. R. Novak & C. Ed. 1927
4. Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. Presse Méd 1947;30:339-40.
5. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado (en italiano). Acta Diabetol Lat. 1967. 4 (4): 572-590. ISSN: 0940-5429.
6. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607
7. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med, 1989; 149(7):1514-20.
8. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. [Diabetes Care](#). 1991 Mar;14(3):173-94.
9. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization 1999.
10. Pocoví M, Ferreira I. Fenotipo, fisiopatología y genotipo del síndrome metabólico desde la prehistoria hasta nuestros días. En: Síndrome Metabólico. Sociedad Española de Cardiología. 2009.
11. Marcano Y, Torcat Y, Ayala L, Verdi B, Lairret C, Maldonado M, et al. Funciones endocrinas del tejido adiposo. Rev Venez Endocrinol Metab. 2006; 4:(1): 15-21.
12. Esteban J. Síndrome Metabólico. Fisiopatología. 7º Curso de Capacitación de Posgrado a Distancia Síndrome Metabólico y Riesgo Vascular. FEPREVA. 2012

13. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its a differentiation into insulin-sensitive and the insulin insensitive tiypes.The Lancet. 1936;1: 127-134
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Nylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia. 1985; 28:412-19
15. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. The Bruneck study. Diabetes 1998; 47:1643-1650.
16. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by progress? Am J Hum Genet.1962; 14:353-62
17. Lin H-F, Boden-Albala B, Juo SH, et al. Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. Diabetologia 2005;48: 2006-12.
18. Clément K. Genetics of human obesity. C R Biol. 2006; 329: 600-22.
19. Barroso I. Genetics of type 2 diabetes. Diabet Med. 2005; 22: 517-35.
20. LIese AD, Mayer-Davis EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Schmidt MI, et al. Familial components of the multiple metabolic syndrome.: the ARIC study. Diabetologia 1997: 40: 963: 970.
21. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James RG, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 14478-14483.
22. Garza F, Ferreira IJ, Del Río A. Prevención y tratamiento del síndrome metabólico. Rev Esp Cardiol Supl. 2005; 5(D):46-52 DOI: 10.1157/13083448.
23. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005; 112(17): 2735-52.
24. Hjermmann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. Lancet. 1981; 2 (8259): 1303-10.

25. Kohl HW 3rd. Physical activity and cardiovascular disease: evidence for a dose response. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33 (6 Suppl): S472-83; discussion S493-4.
26. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol.* 1986;124:903-15.
27. Kris-Etherton P, Eckel R, Homard B, Jeur S, Bazzare T. Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Program/AHA step I dietary pattern on cardiovascular disease. *Circulation.* 2001;103:1823-5.
28. Martínez González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Martí A, Martínez JA, Martín-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction on the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr.* 2002;41:153-60.
29. Cryssohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process, in healthy adults: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:152-8.
30. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, et al. The impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J.* 2004;147:106-12.
31. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlquist MI, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ.* 1995;311:1457-60.
32. Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history and lifestyle. *Nutr Rev.* 1997;55: 383-9.
33. Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H, Trichopoulos D. Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:869-73.
34. Babio N, Bulló M, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. *Public Health Nutr* 2009;12(9):1607-17.
35. Ferrucci L, Izmirlian G, Leveille S, et al. Smoking, physical activity, and active life expectancy. *Am J Epidemiol.* 1999; 149 (7): 645-53.

36. Warburton DE, Glendhill N, Quinney A. The effects of changes in musculoskeletal fitness on health. *Can J Appl Physiol.* 2001; 26 (2): 161-216.
37. Murray CJ, López AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997; 349 (9063): 1436-42.
38. Stefanick ML. Exercise and weight loss. En: Hennekens CH, editor. *Clinical trials in cardiovascular disease: a companion guide to Braunwald's heart disease.* Philadelphia: WB Saunders. 1999. 375-91
39. Jakicic JM, Winters C, Lang W, Wing RR. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment adherence, weight loss, and fitness in overweight women. *JAMA.* 1999; 282: 1554-60.
40. Thomson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GU, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee of exercise, Rehabilitation and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation.* 2003; 107: 3109-16.
41. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA, Andrews GR. The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials of 4 weeks or longer. *J Hum Hypertens.* 1997; 11: 641-9.
42. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 1998;339: 12-20.
43. Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ, Saad M, et al. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA.* 1998;279: 669-74.
44. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 1998;279: 1477-82.

45. Zimmet P, Alberti KG, Serrano M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58(12):1371-6.
46. Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002; 119 (12): 458-63.
47. Executive Summary of The 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). *JAMA.* 2001; 285:2486-2.
48. AACE. ACE position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract.* 2003; 9:236-52
49. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23:469-480
50. Daskalopoulou SS, Athyros VG, Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Mikhailidis DP. Definitions of metabolic syndrome: where are we now? *Curr Vasc Pharmacol.* 2006; 4: 185-97.
51. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. 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: 1640-5.
52. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia.* 2010; 53: 600–605.
53. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415-28.

54. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7.
55. Zimmet P, Alberti G, Shaw JE. Mainstreaming the metabolic syndrome: a definitive definition. Editorial. *Med J Aust*. 2005;183:175-6
56. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
57. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo xxi: Análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:295-304.
58. Fernández-Bergés D, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2012. doi:10.1016/j.recesp.2011.10.015
59. Guallar-Castillón P, Pérez RF, López E, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: Estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:367-73 DOI: 10.1016/j.recesp.2013.08.014
60. Viñes JJ, Díez J, Guembe MJ, González P, Amézqueta C, Barba J et al. Estudio de riesgo vascular en Navarra: objetivos y diseño. Prevalencia del síndrome metabólico y de los factores mayores de riesgo vascular. *Anales Sis San Navarra* v.30 n.1 Pamplona ene.-abr. 2007
61. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(7):797-806
62. Sánchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, GonzálezQuintela A, et. al. Grupo de Estudio ICARA. "Occupation-related differences in the prevalence of metabolic syndrome". *Diabetes Care* SEP 2008
63. León M. Síndrome metabólico en una muestra de población laboral española. Análisis transversal de prevalencia, forma de presentación y relación con la cardiopatía isquémica.[Tesis doctoral]. Universidad de Zaragoza. 2005

64. Tauler P, Bennasar-Veny M, Morales-Asencio JM, Lopez-Gonzalez AA, Vicente-Herrero T, De Pedro-Gomez J et al. Prevalence of premorbid metabolic syndrome in Spanish adult workers using IDF and ATPIII diagnostic criteria: relationship with cardiovascular risk factors. *PlosOne* 2014; 9(2): e89281. doi:10.1371/journal.pone.0089281
65. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004 May 24;164(10):1066-76.
66. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287:356-9.
67. Hong U, Lim S. Clinical features of metabolic syndrome in Korea, and its comparison with other countries in Asia *J Diabetes Investig.* 2015 Sep; 6 (5): 508-515.
68. Li R, Li W, Lun Z, Zhang H, Sun Z, Kanu JS, et al. Prevalence of metabolic syndrome in mainland china: a meta-analysis of published studies. *BMC Public Health.* 2016 1;16(1):296. doi: 10.1186/s12889-016-2870-y.
69. González M. Síndrome metabólico, dieta y marcadores de inflamación. [Tesis Doctoral]. Universitat Illes Balears. 2013
70. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(5):566–72.
71. Reilly JJ, Dorosty AR, Emmett PM. The ALSPAC Study Team. Identification of the obese child: adequacy of the body mass index for clinical practice and epidemiology. *Int J Obes* 2000;24:1623–7.
72. Durning JVGA, Womerley J. Body fat assessed from total body density and its stimation from skinfold thickness: measurement in 471 men and woman aged from 16 o 72 years. *Br J Nutr.* 1947; 21:367

73. Bannasar-Veny M, Lopez-Gonzalez AA, Tauler P, Cespedes ML, Vicente-Herrero T, Yañez A, et al. Body adiposity index and cardiovascular health risk factors in Caucasians: a comparison with the body mass index and others. *PLoS One*. 2013; 29;8(5):e63999. doi: 10.1371/journal.pone.0063999.
74. Krakauer JC, Krakauer NY. Combining Body Mass and Shape Indices in Clinical Practice. *Case Rep Med*. 2016;2016:1526175. doi: 10.1155/2016/1526175.
75. Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007; 7-48
76. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO: Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1925–1932.
77. Lavie CJ, De Schutter A, Patel D, Artham SM, Milani RV: Body composition and coronary heart disease mortality: an obesity or a lean paradox? *Mayo Clinic Proc* 2011, 86:857–864.
78. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Romero-Corral A: Body composition and heart failure prevalence and prognosis: getting to the fat of the matter in the “obesity paradox”. *Mayo Clin Proc* 2010, 85:605–608.
79. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006, 368:666–678.
80. Thibault R, Pichard C: The evaluation of body composition: a useful tool for clinical practice. *Ann Nutr Metab*. 2012; 60:6–16.
81. Madeira FB, Silva AA, Veloso HF, Goldani MZ, Kac G, Cardoso VC, et al. Normal Weight Obesity Is Associated with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Young Adults from a Middle-Income Country. *PLoS One*. 2013; 8:e60673
82. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:555–63.

83. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J, Kreger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *J Clin Epidemiol.* 1991;44:183–90.
84. Nicklas BJ, Penninx BW, Ryan AS, Berman DM, Lynch NA, Dennis KE. Visceral adipose tissue cutoffs associated with metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Diabetes Care.* 2003;26:1413–20.
85. Bener A, Yousafzai MT, Darwish S, et al. Obesity index that better predict metabolic syndrome: body mass index, waist circumference, waist hip ratio, or waist height ratio.
86. Bellido D, Lopez M, Carreira J, et al. Indices antropométricos estimadores de la distribución adiposa abdominal y capacidad discriminante para el síndrome metabólico en población española. *Clin Invest Arterioscl.* 2013; 25(3): 105–109.
87. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, Corbatón-Anchuelo A, Gabriel R, Lorenzo C Serrano-Ríos M. Revised waist circumference cut-off points for the criteria of abdominal obesity in the Spanish population: Multicenter nationwide Spanish population based study. *Av Diabetol.* 2011;27(5):168-174
88. Després JP, Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, et al. Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(8):1932-38
89. Misra A, Wasir JS, Vikram NK. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutrition.* 2005; 21(9):1969-76.
90. Meisinger C, Doering A, Thorand B, Heier M, Lowel H. Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(3):483-9.
91. Stevens J, Couper D, Pankow J, Folsom AR, Duncan BB, Nieto FJ. Sensitivity and specificity of anthropometrics for the prediction of diabetes in a biracial cohort. *Obes Res.* 2001; 9(11):696-705.

92. Shiwaku K, Anuurad E, Enkhmaa B, Nogi A, Kitajima K, Yamasaki M. Predictive values of anthropometric measurements for multiple metabolic disorders in Asian populations. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 69(1):52-62
93. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007; 116(1):39-48.
94. ShillS M, Olson J, Ross A. Valoración nutricional de la desnutrición mediante métodos antropométricos. *Nutrición en salud y enfermedad.* 2008; 1: 1049-1059
95. De Nicola L, Conte G. Waist: hip ratio is a better predictor of cardiovascular risk than BMI in patients with moderate CKD. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4 (11): 592-3.
96. Lee JS, Aoki K, Kawakubo K, Gunji A. A study on indices of body fat distribution for screening for obesity. *J Occup Health* 1995; 37: 9-18.
97. Hsieh SD, Yoshinaga H. Abdominal fat distribution and coronary heart disease risk factors in men-waist/height ratio as a simple and useful predictor. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 585-589.
98. Ashwell M, Lejeune S, McPherson K. Ratio of waist circumference to height may be better indicator of need for weight management. *Br Med J* 1996; 312: 377.
99. Schneider HJ, Glaesmer H, Klotsche J et al. Accuracy of anthropometric indicators of obesity to predict cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 589-594.
100. Freedman DS, Kahn HS, Mei Z et al. Relation of body mass index and waist-to-height ratio to cardiovascular disease risk factors in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 33-40.
101. Nambiar S, Truby H, Abbott RA, Davies PS. Validating the waist-height ratio and developing centiles for use amongst children and adolescents. *Acta Paediatr* 2009; 98: 148-152.

102. Ashwell M, Gibson S. Waist to height ratio is a simple and effective obesity screening tool for cardiovascular risk factors: analysis of data from the British National Diet and Nutrition Survey of adults aged 19 to 64 years. *Obes Facts* 2009; 2: 97–103.
103. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev* 2010; 23: 247–269.
104. Goulding A, Taylor RW, Grant AM, Parnell WR, Wilson NC, Williams SM. Waist-to-height ratios in relation to BMI z-scores in three ethnic groups from a representative sample of New Zealand children aged 5–14 years. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34:1188–1190.
105. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intraabdominal fat. *BMJ*. 1996 313: 559–560.
106. Savva SC, Lamnisos D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013; 6: 403–419.
107. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr* 2005; 56: 303–307.
108. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity*. 2011; 19: 1083–1089. doi: 10.1038/oby.2011.38
109. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, et al. (2000) Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 694–701.
110. Lam BC, Lim SC, Wong MT, Shum E, Ho CY, Bosco JI, et al. A method comparison study to validate a novel parameter of obesity, the body adiposity index, in Chinese subjects. *Obesity*. 2013; 21: E634–639.
111. Krakauer NY, Krakauer JC (2012) A New Body Shape Index Predicts Mortality Hazard Independently of Body Mass Index. *PLoS ONE* 7(7): e39504. doi:10.1371/journal.pone.0039504

112. Krakauer N. Y., Krakauer J. C. Dynamic association of mortality hazard with body shape. *PLoS ONE*.2014;9(2) doi: 10.1371/journal.pone.0088793.e88793
113. España. Jefatura del Estado. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. BOE Nº 269. 1995
114. World Health Organization - WHO. Declaración de Luxemburgo sobre Promoción de la salud en el lugar de Trabajo. Luxemburgo: noviembre 1997. Documento técnico WHO.
115. España. Ministerio de la Presidencia. Real Decreto 843/2011, de 17 de junio, por el que se establecen los criterios básicos sobre la organización para desarrollar la actividad sanitaria de los servicios de prevención. BOE Nº 158. 2011
116. España. Jefatura del Estado. Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública. BOE Nº 240. 2011.
117. España. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención. BOE Nº 27. 1997.
118. Romero-Saldaña M, Álvarez-Fernández C, Vaquero-Abellán M, Prieto A. Evolución de la prevalencia de Síndrome Metabólico en población trabajadora (2001-2013). *Enfermería del Trabajo*. 2014; 4:87-94.
119. Wenjia Meng, Chengqi Zhang., Qian Zhang et al. Association between Leukocyte and Metabolic Syndrome in Urban Han Chinese: A Longitudinal Cohort Study. *Plos One*. 2012; 7: e49875
120. Ocaña-Riola R. Modelos de Markov aplicados a la investigación en ciencias de la salud. *Interciencia*. 2009; 34:157-162
121. Chen X, Chen Q, Chen L, Zhang P, Xiao J, Wang S. Description and prediction of the development of metabolic syndrome in Dongying City: a longitudinal analysis using the Markov model. *BMC Public Health*. 2014;14:1033. doi: 10.1186/1471-2458-14-1033.
122. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2002;25 (suppl 1): S5-S27

123. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014; 37:S14-80
124. Campaña 2007 sobre alcohol. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en <http://www.msssi.gob.es/campannas/campanas07/alcoholmenores5.htm>. Consultado el 20-04-2016.
125. Craig CL, Marshall AJ, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Pekka OJA. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2003;35:1381–1395. doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.
126. Deurenberg P, Wetstrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex- specific prediction formulas. *Br J Nutr* 1991; 65: 105-114.
127. Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C, Himes JH, Lohman TG, Martin AD, et al. Circumferences. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. *Anthropometric standardization reference manual*. Campaign: Human Kinetics Books; 1991. p. 44-5.
128. González A. La medición correcta de la presión arterial. En: *Manual de hipertensión arterial en la práctica clínica de atención primaria*. Grupo de hipertensión arterial. Sociedad Andaluza de Medicina Familiar, 2006, pp. 35–41.
129. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. *Classification and Regression Trees*. Belmont California: Wadsworth, Inc.; 1984.
130. Quinlan RJ. *C4.5: Programs for Machine Learning*. San Mateo California: Morgan Kaufmann Publishers, Inc.; 1993.
131. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629–36.
132. Buckland G, Salas-Salvadó J, Roure E, Bulló M, Serra-Majem L. Sociodemographic risk factors associated with metabolic syndrome in a Mediterranean population. *Public Health Nutr* 2008;11(12):1372-8.
133. Názara Otero, C. Prevalencia del Síndrome Metabólico y estratificación del riesgo cardiovascular en una población laboral industrial. *Cad Aten Primaria*. 2010; 17: 142-143.

134. Basei CE., Avancini PR., Manfoia WC. Metabolic syndrome in workers in a university hospital. *Rev Port Cardiol.* 2012; 31(10):629-636
135. Torres Felipe-de-Melo ER., da Silva RC., Assis AM, Pinto EJ. Fatores associados à síndrome metabólica em trabalhadores administrativos de uma indústria de petróleo. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2011; 16(8):3443-3452.
136. Ledesma M, Hurtado-Roca Y, Leon M, Giraldo P, Pocovi M, Civeira F, et al. Association of ferritin elevation and metabolic syndrome in males. Results from the Aragon Workers' Health Study (AWHS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(5):2081-9. doi: 10.1210/jc.2014-4409.
137. Gabriel R, Alonso M, Segura A, et. al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(10):30-40
138. Heish SD, Muto T, Yoshinga H, Tsuji H, Arimoto S, Miyagawa M, et al. Waist to height ratio, a simple and effective predictor for metabolic risk in Japanese men and women. *Int Congr Ser2006;*1294:186-9.
139. Rajput R, Rajput M, Bairwa M, Singh J, Saini O, Shankar V. Waist height ratio: A universal screening tool for prediction of metabolic syndrome in urban and rural population of Haryana. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2014;18 (3):394-399
140. Fernández-Vázquez R, Millán A, Barbancho MA, Alvero-Cruz JR. Predicción del síndrome metabólico por bioimpedancia abdominal y antropometría en hombres de mediana edad. *Nutr Hosp.* 2015;32(3):1122-1130
141. Petursson H, Sigurdsson JA, Bengtsson C, Nilsen TIL, Getz L (2011) Body Configuration as a Predictor of Mortality: Comparison of Five Anthropometric Measures in a 12 Year Follow-Up of the Norwegian HUNT 2 Study. *PLoS ONE* 6(10): e26621. doi:10.1371/journal.pone.0026621
142. De Kroon M, Renders C, Kuipers E, et al. Identifying metabolic syndrome without blood tests in young adults – the Terneuzen Birth Cohort. *Eur J Public Health* 2008; 18(6): 656–660.

143. Miller B, Fridline M, Liu PY, et al. Use of CHAID decision trees to formulate pathways for the early detection of metabolic syndrome in young adults. *Computat Mathemat Methods Med* 2014; 1–7. doi: [org/10.1155/2014/242717](https://doi.org/10.1155/2014/242717)
144. Lin CC, Bai YM, Chen JY, et al. Easy and low-cost identification of metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotics: artificial neural network and logistic regression models. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(3): 225–234. doi: [10.4088/JCP.08m04628yel](https://doi.org/10.4088/JCP.08m04628yel)
145. Hwang L-C, Bai C-H, You S-L, et al. Description and prediction of the development of metabolic syndrome: a longitudinal analysis using a Markov model approach. *PlosOne* 2013; 8(6): e67436. doi: [10.1371/journal.pone.0067436](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067436)
146. Arnaiz P, Grob F, Cavada G, Domínguez A, Bancalari R, Cerda V et al. La razón cintura estatura en escolares no varía con el género, la edad ni la maduración puberal. *Rev Med Chile* 2014; 142: 574-578
147. Pimenta AM, Bes-Rastrollo M, Sayon-Orea C, Gea A, Aguinaga-Ontoso E, Lopez-Iracheta R et al. Working hours and incidence of metabolic syndrome and its components in a Mediterranean cohort: the SUN Project. *Eur J Public Health*. 2015; 25(4):683-8.
148. Fadini GP, Marcuzzo G, Marescotti MC, de Kreutzenberg SV, Avogaro A. Elevated white blood cell count is associated with prevalence and development of the metabolic syndrome and its components in the general population. *Acta Diabetol*. 2012; 49(6):445-51. doi: [10.1007/s00592-012-0402-5](https://doi.org/10.1007/s00592-012-0402-5).
149. Liu X, Tao L, Cao K, Wang Z, Chen D, Guo J. et al. Association of high-density lipoprotein with development of metabolic syndrome components: a five-year follow-up in adults. *BMC Public Health* (2015) 15:412 DOI [10.1186/s12889-015-1747-9](https://doi.org/10.1186/s12889-015-1747-9)
150. Meng W, Zhang C, Zhang Q et al. Association between Leukocyte and Metabolic Syndrome in Urban Han Chinese: A Longitudinal Cohort Study. *Plos One*. 2012; 7: e49875
151. Otsuka T, Kawada T, Yanai M, Kitagawa Y, Kan H. The Incidence of Metabolic Syndrome and Associated Lifestyle Factors in a Worksite Male Population. *Sangyo Eiseigaku Zasshi*. 2011;53(3):78-8

152. Jung CH, Lee WY, Kim BY et al. The Risk of Metabolic Syndrome According to the White Blood Cell Count in Apparently Healthy Korean Adults. *Yonsei Med J* 54(3):615-620, 201315.
153. Corella D, Asensio EM, Coltell O, Sorlí JV, Estruch R, Martínez-González MA et al. CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: dietary modulation in the PREDIMED randomized trial. *Cardiovasc Diabetol* (2016) 15:4. DOI 10.1186/s12933-015-0327-8.
154. Dominguez LJ, Bes-Rastrollo M, BasterraGortari FJ, Gea A, Barbagallo M, Martínez-González MA. Association of a Dietary Score with Incident Type 2 Diabetes: The Dietary-Based Diabetes-Risk Score (DDS). *PLoS ONE*. 2015; 10(11): e0141760. doi:10.1371/journal.pone.0141760.
155. Hartwig S, Kluttig A, Tiller D, Fricke J, Müller M, Schipf S, et al. Anthropometric markers and their association with incident type 2 diabetes mellitus: which marker is best for prediction? Pooled analysis of four German populationbased cohort studies and comparison with a nationwide cohort study. *BMJ Open* 2016; 6:e009266. doi:10.1136/bmjopen-2015-009266.
156. Meisinger C, Döring A, Thorand B, Heier M, and Löwel H. Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:483–9
157. Koch E, Romero T, Manríquez L, Taylor A, Román C, Paredes M et al. Razón cintura-estatura: Un mejor predictor antropométrico de riesgo cardiovascular y mortalidad en adultos chilenos. Nomograma diagnóstico utilizado en el Proyecto San Francisco. *Revista Chilena de Cardiología*. 2008. 27; 1(23-35).
158. Savva C, Lamnisos D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: waist-to height ratio or BMi. A meta-analysis *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2013;6 403–419
159. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*. 2012: 13(275–286).

160. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Heianza Y, Hirasawa R, Yachi Y et al. Comparisons of the Strength of Associations With Future Type 2 Diabetes Risk Among Anthropometric Obesity Indicators, Including Waist-to-Height Ratio: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 2012; 176 (11): 959–969.
161. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Lee WM, Gern JE, Lemanske RJ: Evidence for a causal relationship between allergic Med 2012, 185(3):281–285.
162. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR: Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999, 117(1):49–57.
163. Silverstein MD, Albert DA, Hadler NM, Ropes MW: Prognosis in SLE: comparison of Markov model to life table analysis. *J Clin Epidemiol* 1988, 41(7):623–633.
164. Haring R, Rosvall M, Volker U, Volzke H, Kroemer H, Nauck M, Wallaschofski H: A network-based approach to visualize prevalence and progression of metabolic syndrome components. *PLoS One* 2012, 7(6):e39461.
165. Scuteri A, Morrell CH, Najjar SS, Muller D, Andres R, Ferrucci L, Lakatta EG: Longitudinal paths to the metabolic syndrome: can the incidence of the metabolic syndrome be predicted? The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009, 64(5):590–598

capítulo

9

ANEXOS

ANEXO 1. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Información sobre vigilancia de la salud laboral

¿Qué es la Vigilancia de la salud laboral?

La Ley de Prevención de Riesgos Laborales 31/1995 de 8 de noviembre, establece en su artículo 22 acerca de la vigilancia de la salud:

- El empresario garantizará a los trabajadores a su servicio la vigilancia periódica de su estado de salud.
- La vigilancia de la salud se hará en función de los riesgos inherentes al trabajo.
- Será voluntaria salvo en los casos que determine la ley o sea imprescindible para la evaluación de los efectos en la salud de los trabajadores de las condiciones de trabajo para verificar si el estado de salud del trabajador puede constituir un peligro para el mismo, para los demás trabajadores u otras personas relacionadas con la empresa.
- Se llevará a cabo siempre con respeto al derecho a la intimidad y a la dignidad de la persona.
- Toda la información relacionada con su estado de salud tendrá el carácter de confidencial.
- Los resultados personales de la vigilancia de la salud se comunicarán a los trabajadores afectados.
- No podrán usarse los datos relativos a la vigilancia de la salud de los trabajadores con fines discriminatorios ni en perjuicio del trabajador.

¿Por qué se realiza la vigilancia de la salud?.

En primer lugar, porque la ley obliga a ello y lo hace basándose en que es un instrumento para la prevención. Además, el seguimiento y control ininterrumpido del estado de salud del trabajador permite la promoción de la salud y la detección precoz de alteraciones del estado de salud, tanto tengan o no relación con el medio de trabajo.

¿En qué consiste la vigilancia de la salud laboral?.

La prevención supone un conjunto de actuaciones orientadas a evitar los daños a la salud por lo que su referente fundamental, tanto para identificar los problemas como para verificar la idoneidad de las soluciones, no es otro que el propio estado de salud de los trabajadores.

El reglamento de los servicios de prevención regulado por el R.D. 39/1997 recoge en su artículo 37.c, que la vigilancia de la salud estará sometida a protocolos específicos respecto a los factores de riesgo a los que esté expuesto el trabajador, elaborados y consensuados a través del Ministerio de Sanidad y Consumo.

La estructura del examen de salud es la siguiente:

1. Apertura de historia clínica médico-laboral o actualización de la misma: Recogida de variables de información personal, antecedentes patológicos personales y familiares, antecedentes laborales, hábitos, factores de riesgo, tratamientos, etc.
2. Extracción de muestras de sangre y orina para realizar analítica específica según edad, factores de riesgo y puesto de trabajo.
3. Realización de pruebas de exploración física por aparatos: aparato locomotor, cardiovascular, respiratorio, digestivo, neurológico, órganos de los sentidos, etc.
4. Realización de pruebas de funcionalidad: Audiometría, espirometría, electrocardiograma, exploración de los órganos de la visión (agudeza visual lejana y cercana, discromatopsias, fondo de ojo...).
5. Antropometría: Talla, peso, determinación de índices de masa corporal, cintura/cadera, cintura talla, dinamometría manual y lumbar, etc.
6. Prevención del riesgo biológico. Propuesta de vacunación en función del riesgo biológico de cada puesto de trabajo.
7. Realización de pruebas complementarias: En caso indicado se podrán solicitar otras pruebas como radiografías, densitometrías, mamografías, ecografías, eco-doppler, ergometría, estudios electroneurofisiológicos..., que ayuden en el diagnóstico de patología detectada en el examen de salud y de manera especial en el diagnóstico precoz.
8. Educación sanitaria general: Información y consejo sanitario sobre hábitos de vida saludables.
9. Información sanitaria laboral: medidas higiénico-sanitarias para el mejor afrontamiento de las condiciones de trabajo que supongan riesgo de alteración de la salud (actividades para la disminución de la fatiga visual por uso de PVD, ejercicios para la prevención del síndrome del túnel carpiano, protección personal ante las radiaciones ultravioleta, manipulación manual de cargas,....
10. Propuesta de tratamiento en caso de enfermedades observadas (hipertensión arterial, obesidad, hipercolesterolemia, diabetes, aparato locomotor,...) o derivación a su Centro de Salud (Medicina de Familia).
11. Derivación a Servicio Médico de la Mutua de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales con la que en cada momento se tenga concertada la póliza de aseguramiento en caso de presencia de signos y síntomas compatibles con enfermedad profesional o patología relacionada con accidente laboral para su estudio, tratamiento y valoración.

Finalmente, usted recibirá en su puesto de trabajo un informe detallado con los resultados, conclusiones y recomendaciones médicas de todo el examen de salud.

Riesgos para la salud derivados del examen de salud laboral.

Ninguna de las pruebas o test aplicados en el examen de salud comportan riesgos para la salud del trabajador. Siempre que se proponga una vacunación se informará al trabajador sobre los riesgos para la salud (efectos secundarios, contraindicaciones, etc.) que pueda tener la misma.

La realización de pruebas complementarias ajenas a la Unidad de Medicina Laboral (radiografías, RMN...), pueden entrañar riesgos de los que serán debidamente informados en el centro de realización.

Confidencialidad, intimidad y secreto profesional.

Los datos personales sobre la salud deben estar accesibles para cada trabajador y no pueden ser comunicados a terceras personas sin su expreso consentimiento. El archivo y custodia de la información sanitaria y laboral se lleva a cabo bajo el cumplimiento estricto de la ley 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Estimado/a:

Vd. ha sido citado por la Unidad de Medicina Laboral con objeto de la realización del examen de salud laboral, constituido por una historia clínico-laboral, exploración física y pruebas complementarias.

A continuación se le exponen los motivos de la vigilancia de la salud, su justificación dentro del marco de la ley de Prevención de Riesgos Laborales 31/1995, así como qué exploraciones y pruebas de carácter voluntario relacionadas con sus características personales se le ofrecen.

Además, le solicitamos su consentimiento informado para realizarle el examen de salud laboral, al amparo de la ley General de Sanidad 14/1986 (art. 10) y la ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, donde en su art. 2 recoge "toda actuación en el ámbito de la sanidad requiere, con carácter general, el previo consentimiento de los pacientes o usuarios. El consentimiento, que debe obtenerse después de que el paciente reciba una información adecuada, se hará por escrito en los supuestos previstos en la Ley".

Lea con atención este documento. Si tiene alguna duda, el personal de la Unidad de Medicina Laboral está a su disposición para ayudarle a resolverla.

Atentamente,

Dr. Carlos Álvarez Fernández

Jefe del Departamento de Prevención y Salud Laboral
Médico Especialista en Medicina del Trabajo N^o. Colegiado 1403249

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./D^a. _____, con D.N.I. _____, trabajador/a del Excmo. Ayuntamiento de Córdoba,

Manifiesta:

Que ha sido informado del examen de salud laboral que se le va a practicar en el día de la fecha, en la Unidad de Medicina Laboral del Ayuntamiento de Córdoba. Además ha recibido información sobre las pruebas a las que va a someterse, así como de los riesgos y beneficios que comportan las mismas, y en consecuencia

Sí

Acepta de forma voluntaria y concede su consentimiento para someterse a dicho examen de salud laboral.

No

Fdo.

ANEXO III. CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ).

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)

Nos interesa conocer el tipo de actividad física que usted realiza en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que destinó a estar activo/a en los últimos 7 días. Le informamos que este cuestionario es totalmente anónimo.

Muchas gracias por su colaboración

| | |
|---|--------------------------|
| 1.- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días realizó actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, ejercicios hacer aeróbicos o andar rápido en bicicleta? | |
| Días por semana (indique el número) | |
| Ninguna actividad física intensa (pase a la pregunta 3) | <input type="checkbox"/> |
| 2.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días? | |
| Indique cuántas horas por día | |
| Indique cuántos minutos por día | |
| No sabe/no está seguro | <input type="checkbox"/> |
| 3.- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas tales como transportar pesos livianos, o andar en bicicleta a velocidad regular? No incluya caminar | |
| Días por semana (indique el número) | |
| Ninguna actividad física moderada (pase a la pregunta 5) | <input type="checkbox"/> |
| 4.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días? | |
| Indique cuántas horas por día | |
| Indique cuántos minutos por día | |
| No sabe/no está seguro | <input type="checkbox"/> |
| 5.- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días caminó por lo menos 10 minutos seguidos? | |
| Días por semana (indique el número) | |
| Ninguna caminata (pase a la pregunta 7) | <input type="checkbox"/> |
| 6.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días? | |
| Indique cuántas horas por día | |
| Indique cuántos minutos por día | |
| No sabe/no está seguro | <input type="checkbox"/> |
| 7.- Durante los últimos 7 días, ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil? | |
| Indique cuántas horas por día | |
| Indique cuántos minutos por día | |
| No sabe/no está seguro | <input type="checkbox"/> |