

Punto de corte óptimo para insulina plasmática en la población adulta del municipio San Cristóbal del estado Táchira, Venezuela

Optimal insulin cutoff point in the adult population from the San Cristóbal municipality, Táchira state – Venezuela

Zulianlly Rojas, Lcda¹, Saylee Ochoa, Lcda², Román Millán, Lcdo³, Jessenia Morillo, BSc⁴, Roberto J. Añez, MD⁴, Joselyn Rojas, MD⁴, Valmore Bermúdez, MD, MSc, MPH, PhD⁴

¹Cursante del Máster en Obesidad. Universidad de Alcalá, Madrid, España. Director: Dn. Melchor Álvarez de Mon Soto

²Hospital Militar Guillermo Hernández Jacobsen- San Cristóbal, estado Táchira.

³Hospital Militar Capitán AV. Guillermo Hernández Jacobsen- San Cristóbal, estado Táchira.

⁴Centro de Investigaciones Endocrino - Metabólicas - "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Autor de Correspondencia: Lcda. Zulianlly Rojas. Hospital General "Dr. Santos Aníbal Dominicci". Av. Universitaria, sector los Molinos. Carúpano, estado Sucre- Venezuela. Teléfono: 0414- 3808388. E-mail: zulianlly05@hotmail.com

Recibido: 20/05/2012

Aceptado: 20/08/2012

Resumen

Introducción: La insulinoresistencia es un estado metabólico en el cual se ven disminuidos los efectos tisulares de la insulina, conllevando a la hiperinsulinemia como un mecanismo compensatorio, siendo ambos variables fisiopatológicas del Síndrome Metabólico. Por lo tanto, nuestro objetivo principal fue determinar un punto de corte de insulina basal sérica en la población del municipio San Cristóbal, Estado Táchira.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio transversal en 362 sujetos adultos de ambos sexos y seleccionados al azar, a los cuales se les realizó historia clínica, examen antropométrico y determinación de la insulina en ayuno. Se construyeron curvas COR para la selección del punto de corte de insulina basal utilizando poblaciones sanas y "enfermas".

Resultados: El promedio de la insulina basal fue de 10,79 (6,86-15,75) $\mu\text{UI/mL}$ para la muestra general, según el sexo las mujeres presentaron un promedio de 10,81

(6,24-14,96) $\mu\text{UI/mL}$ y los hombres 10,77 (7,35-16,80) $\mu\text{UI/mL}$ ($p=0,220$). La población de referencia presentó una mediana de insulina basal de 9,18 (5,90-12,30) $\mu\text{UI/mL}$. Se observó un aumento progresivo en la concentración de insulina proporcional a las categorías de IMC y circunferencia abdominal. El punto de corte seleccionado para la insulina basal para la población general fue 11,75 $\mu\text{U/mL}$; sensibilidad: 61,6%; especificidad: 65,2%. El punto de corte para mujeres fue 11,60 $\mu\text{U/mL}$ y para hombres 11,75 $\mu\text{U/mL}$.

Conclusiones: La concentración de insulina en ayuno aumenta en función del IMC y la circunferencia abdominal. Se sugiere un punto de corte de insulina basal de 11,75 $\mu\text{UI/mL}$ para la definición de hiperinsulinemia en nuestra población.

Palabras claves: Insulina basal, hiperinsulinemia compensadora, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, puntos de corte.

Abstract

Introduction: Insulin resistance is a metabolic condition in which the tissular effects of insulin are diminished, leading to hyperinsulinemia as a compensatory mechanism, acting as major pathophysiological factor of metabolic syndrome. Therefore, our main objective was to determine the cut-off point for fasting serum insulin in the population of the San Cristóbal municipality, Táchira state.

Methods: This was a cross-sectional study undertaken in 362 adult subjects of both sex randomized, whom underwent medical history, anthropometric examination and determination of fasting insulin was performed. ROC curves for selecting the cut-off of fasting insulin were constructed using populations healthy and "sick".

Results: The mean fasting insulin was 10,79 (6,86-15,75) $\mu\text{UI/mL}$ for the overall sample, by sex women had an average of 10,81 (6,24-14,96) $\mu\text{UI/mL}$ and men 10,77 (7,35-16,80) $\mu\text{UI/mL}$ with no significant difference ($p=0,220$). The Median of fasting insulin for the reference population was 9,18 (5,90-12,30) $\mu\text{U/mL}$. A progressive increase of fasting insulin was observed in proportion to the categories of BMI and waist circumference. The selected cut point for serum fasting insulin was 11,75 $\mu\text{U/mL}$; Sensitivity: 61,6%; Specificity: 65,2%. The cut-off point for women was 11,60 $\mu\text{U/mL}$ and 11,75 $\mu\text{U/mL}$ for men.

Conclusions: Fasting insulin concentrations increase with BMI and waist circumference. The cut-off point of serum fasting insulin 11,75 $\mu\text{U/mL}$ for the definition of hyperinsulinemia in our population is suggested.

Keywords: Fasting insulin, hyperinsulinemia, insulin resistance, metabolic syndrome, cut-off point, cutoff point.

Introducción

La insulina es una hormona anabólica secretada por la célula β pancreática en respuesta a diversos estímulos, siendo la glucosa el más relevante de ellos¹. Esta hormona regula numerosos procesos metabólicos, sin embargo, su principal función consiste en mantener la homeostasis de la glucosa, estimulando su captación por parte del músculo y tejido adiposo como consecuencia del traslado de transportadores de glucosa (GLUT4) desde el espacio intracelular a la membrana celular². Durante el período de ayuno, esta hormona controla junto al glucagón y otras hormonas contrainsulínicas la concentración de glucosa en ayuno al limitar la producción hepática de glucosa gracias a la inhibición de las enzimas reguladoras de la gluconeogénesis³.

Las acciones de la insulina a nivel celular son iniciadas por la unión de esta hormona a su receptor presente en la membrana celular. Los receptores de insulina poseen actividad tipo tirosin-cinasa y fosforilan numerosas proteínas conocidas como sustratos del receptor de insulina². Además de regular el metabolismo de la glucosa y de los lípidos (4), la insulina participa en la síntesis de proteínas, la regulación de transcripción de numerosos genes y en la proliferación celular⁵.

El estado metabólico en el cual existe una respuesta fisiológica reducida de los tejidos periféricos a la acción de la insulina se conoce como insulinoresistencia (IR)⁶, la cual, en la mayoría de los casos tiende a compensarse con un aumento de la secreción de esta hormona, fenómeno conocido como hiperinsulinemia compensadora, lo cual prolonga el estado de IR fundamentalmente por regulación en baja de sus receptores⁷. Esta condición aumenta el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), dislipidemias, entre otras^{8,9}. De hecho, Reaven y col.¹⁰, ha sugerido que la IR constituye el mecanismo fisiopatológico principal en aquellos individuos que presentaban una constelación de factores de riesgo asociados a hiperinsulinemia a lo cual denominó "síndrome de resistencia a la insulina". Además, señaló que estos sujetos presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV). En la actualidad, continúa siendo aceptada esta hipótesis considerándose la combinación de IR e hiperinsulinemia como el principal componente etiopatogénico de este síndrome¹¹.

Estudios epidemiológicos han dado soporte a la utilidad de la concentración sérica de insulina en ayuno como una medida indirecta de IR. Por ejemplo, Laakson¹² propuso que la insulina plasmática en ayuno puede considerarse como un marcador confiable y seguro de IR. Estas conclusiones surgieron al evaluar la respuesta de la insulina a una carga oral de glucosa y la IR se cuantificó utilizando la técnica del clamp euglucémico hiperinsulinémico, con la finalidad de evaluar la correlación entre el nivel de insulina y el grado de IR en individuos con diversos grados de tolerancia a la glucosa (50 sujetos con tolerancia normal la glucosa, 28 con intolerancia a la glucosa y 54 con DM2). Sólo el nivel de insulina en ayunas se correlacionó significativamente con la IR, con resultados estadísticamente significativos. Por su parte, Kragelund y col.¹³ demostraron que la elevación de los niveles plasmáticos de insulina se asocia de forma independiente con una mayor mortalidad a largo plazo tras infarto agudo de miocardio en pacientes no diabéticos, lo cual justifica las intervenciones destinadas a reducir la IR y la utilización de la concentración sérica de insulina en ayunas como variable objetivo¹³.

McAuley y col.¹⁴ compararon varios métodos para determinar el más adecuado en la evaluación de la IR. Concluyen que la medición de insulina plasmática en ayunas para la determinación de IR fue tan precisa como el *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), relación insulina/glucosa y el índice de Bennett¹⁴. En este sentido, la medición de insulina resulta una prueba sencilla para identificar a individuos insulinoresistentes, ya que métodos como el clamp euglicémico-hiperinsulinémico (considerado el “gold estándar” para la cuantificación de IR) es complejo, invasivo y costoso, además, difícilmente aplicable en el entorno clínico o estudios de investigación en grandes poblaciones¹⁵.

En nuestro país, en un estudio realizado por Rojas y col.¹⁶ en la ciudad de Maracaibo, Estado Zulia, en una muestra de 2.026 individuos adultos, se propuso un punto de corte de 13,05 $\mu\text{U/mL}$ (13,15 $\mu\text{U/mL}$ en mujeres y 11,95 $\mu\text{U/mL}$ en hombres) para la definición de hiperinsulinemia en ayunas en esa población. Asimismo, otro estudio llevado a cabo por Fernández y col.¹⁷ con el objetivo de establecer los niveles basales de insulina en la población adulta zuliana, donde se evaluaron 1.703 individuos obteniéndose como punto de corte un valor de 13 $\mu\text{U/mL}$ para las mujeres y 11 $\mu\text{U/mL}$ para los hombres.

En este sentido, considerando que no existen estudios previos que hayan determinado puntos de corte de insulina basal en nuestra localidad, aunado a la existencia de factores genéticos y ambientales que modifican en gran medida las concentraciones plasmáticas de insulina en diversas poblaciones¹⁸, el objetivo del presente estudio fue determinar un punto de corte óptimo para insulina plasmática en ayunas en la población adulta del municipio San Cristóbal, Estado Táchira, Venezuela.

Materiales y métodos

Consideraciones éticas

Los sujetos firmaron un consentimiento informado en el cual se expuso todos los detalles concernientes al estudio y los procedimientos a los cuales iban a ser sometidos, antes de realizarles el examen clínico, físico y de laboratorio.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal y de campo en el municipio San Cristóbal (estado Táchira), el cual está conformado por 5 parroquias (La Concordia, Pedro María Morantes, San Juan Bautista, San Sebastián y Dr. Francisco Romero Lobo) con una población de 263.765 habitantes según los datos demográficos obtenidos del censo poblacional del año 2011 realizado por el Instituto Nacional de Estadística (INE)¹⁹. El universo del presente estudio estuvo representado por todos aquellos individuos de 18

años o más (197.393 habitantes) residentes en el municipio San Cristóbal. El tamaño muestra se calculó mediante la fórmula de Sierra Bravo, obteniéndose una muestra de 362 individuos para un intervalo de confianza del 95% y un margen de error fijado del 5%. El muestreo en el presente estudio fue de tipo aleatorio multietápico por conglomerados, donde cada conglomerado estuvo representado por las parroquias, sectores, manzanas y casas. Por último, todos los sujetos con edad igual o mayor de 18 años habitantes de cada casa fueron sorteados al azar mediante un muestreo aleatorio simple para la selección de un individuo por vivienda. Se excluyeron de este estudio mujeres en periodo de gestación y aquellos individuos recluidos en instituciones penales, hospitales o cuarteles militares.

Evaluación de los individuos

Se les realizó historia clínica a todos los participantes con el objetivo de recoger los antecedentes patológicos familiares y personales referentes al área endocrino-metabólica y cardiovascular y evaluar el estado de salud de todos los individuos. Asimismo se evaluó el estatus socioeconómico mediante la escala de Graffar modificada por Méndez-Castellano²¹ que categoriza a los sujetos en 5 estratos: Clase alta (Estrato I), clase media alta, (Estrato II), la clase media (Estrato III), de la clase obrera (Estrato IV), y Extrema Pobreza (Estrato V). Asimismo se evaluó el estatus educativo de acuerdo al grado de instrucción alcanzada en: analfabeta, primaria incompleta, primaria completa, secundaria incompleta, secundaria completa, técnico medio, técnico superior universitario, universitaria incompleta y universitaria completa. Los grupos étnicos fueron clasificados en: raza mezclada, blanco hispánico y afro-venezolano desde un punto de vista fenotípico.

Evaluación antropométrica

El peso y talla fueron evaluados con la balanza-tallímetro (Health o Meter Professional, USA) con una capacidad de 180 kg. A partir de ello, se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se utilizó la clasificación sugerida por la OMS: Bajo $<18,50 \text{ kg/m}^2$, normopeso entre $18,50\text{-}24,99 \text{ kg/m}^2$: sobrepeso aquellos entre $25,00\text{-}29,99 \text{ kg/m}^2$, Obesidad grado I entre $30,00\text{-}34,99 \text{ kg/m}^2$, Obesidad grado II $35,00\text{-}39,99 \text{ kg/m}^2$ y Obesidad grado III aquellos con $\text{IMC} \geq 40,00 \text{ kg/m}^2$ ²². La circunferencia abdominal fue cuantificada mediante el uso de una cinta métrica metálica (Rosscraft, USA), calibrada en milímetros y centímetros, utilizando como puntos de referencia anatómica para su medición la parte inferior de la última costilla y el punto más alto de la cresta iliaca en el punto equidistante entre ambos reparos anatómicos a la altura de la línea axilar media, con el individuo en bipedestación y al final de una espiración²³.

Cuantificación de la presión arterial

La medición de la presión arterial se realizó por el método auscultatorio, para lo que se utilizó un esfigmomanómetro calibrado y validado. Se le midió al paciente sentado y quieto por lo menos 15 minutos con los pies en el suelo y el brazo a la altura del corazón, siendo la presión arterial sistólica el punto en el que se escuchó el primero de dos o más sonidos (fase 1) y la presión arterial diastólica es el punto en el que desapareció el sonido (fase 5). Se verificó la presión arterial por tres ocasiones luego de (10 min de descanso). El valor final de la presión arterial sistólica y diastólica se derivó de la media aritmética de todas las tomas. El diagnóstico de hipertensión arterial se realizó de 2 formas: a) auto-reporte como antecedente personal clasificándose como “HTA conocida” y b) diagnóstico durante la evaluación clínica, calificándose acorde con los criterios del Comité Norteamericano para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA en su VII informe (JNC-7) (presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg) en 3 ocasiones separadas, a la cual se consideró como nuevo diagnóstico de HTA²⁴.

Definición de Síndrome Metabólico

Se definió el SM de acuerdo a los criterios sugeridos por el consenso realizado por la IDF/AHA/NHLBI/WHF/IAS/IASO (2009)²⁵.

Definición de población de referencia e individuos enfermos

Para la construcción de curvas COR se clasificó la muestra en individuos sanos (población de referencia) y enfermos; en el **Figura 1** se muestran los criterios de selección para los individuos sanos y los criterios para considerar a un individuo como enfermo.

Análisis de laboratorio

La extracción de sangre se realizó tras un periodo de ayunas de 8 a 12 horas y en las primeras horas de la mañana, obteniéndose por venopunción antecubital 5 cm³ de sangre de cada individuo, colocándose en tubos Vacutainer® para su posterior centrifugación a 7.500 r.p.m. por 10 minutos para la obtención de suero, por medio del cual fueron realizadas las mediciones de niveles de colesterol total, triacilglicéridos (TAG) y HDL-C mediante el método enzimático-colorimétrico con reactivos comerciales (Human Gesellschaft Biochemica and Diagnostica MBH) y Wiener Lab. S.A.I.C - Argentina). Los niveles de LDL-C y VLDL-C fueron calculados mediante las fórmulas de Friedewald²⁶. Para la determinación de glicemia se utilizó un kit enzimático-colorimétrico de glucosa oxidasa (Sigma, USA), mientras que la determinación de insulina se efectuó por duplicado mediante el método de ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany).

Curvas COR

Las Curvas de Característica Operador-Receptor (COR) fueron utilizadas para determinar los puntos de corte para insulina. Se calculó el Área Bajo la Curva (ABC) y las comparaciones entre ABC fueron realizadas mediante la prueba de De Long²⁷. Diversos índices fueron utilizados para calcular y evaluar el punto de corte óptimo de la curva (insulina). El índice de Youden fue calculado usando la fórmula $J = \text{Sensibilidad} + \text{Especificidad} - 1$ ²⁸. Otro indicador utilizado para la selección del punto de corte óptimo fue el cálculo de la distancia mínima a la curva COR (0,1) (Distance to ROC) y obtenido mediante la fórmula: raíz cuadrada $[(1 - \text{Sensibilidad})^2 + (1 - \text{Especificidad})^2]$ ²⁹. Asimismo, el “Likelihood Ratio” Positivo (LR+) $[\text{Sensibilidad}/1 - \text{Especificidad}]$ fue calculado³⁰.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el paquete estadístico para Ciencias Sociales SPSS versión 20, para Windows (SPSS, IBM Inc. Chicago, IL). Las variables cualitativas fueron presentadas como frecuencias absolutas y relativas (porcentaje), mientras que la prueba Z se utilizó para comparar las proporciones entre grupos y la prueba de chi cuadrado (χ^2) para investigar la asociación o no entre variables cualitativas. Para evaluar la distribución normal de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnov. Las variables con distribución no normal fueron expresadas como medianas (percentil 25–percentil 75). Las comparaciones entre las medianas de 2 grupos se realizó mediante de la prueba de U de Mann Whitney. Las comparaciones entre 3 o más grupos se llevaron a cabo con la prueba de Kruskal Wallis y las comparaciones intra-grupos mediante el método de ANOVA con corrección de Bonferroni. Se consideró los resultados estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

Resultados

Características generales de los individuos estudiados

La muestra estuvo conformada por 362 individuos, de los cuales 53,3% (n=193) correspondió al sexo femenino y un 46,7% (n=169) al sexo masculino. La edad promedio fue de 42,0 (29,0-55) años. En la **Tabla 1** se presentan las características generales de la muestra estudiada, donde el grupo etario más frecuente fue el de 20 a 29 años de edad con 21,5%; seguido del grupo de 30 a 39 años (19,9%) y de 40 a 49 años con 18,5%. El estrato socioeconómico más frecuente fue el Estrato III con un 39,2%; seguido por el Estrato II (37,0%). La raza mezclada fue la más prevalente con un 78,7%. La **Tabla 2** muestra las características generales de las variables bioquímicas y antropométricas según sexo de la población estudiada.

Comportamiento de los niveles de insulina basal en la muestra estudiada

La mediana de la insulina plasmática en ayuno en la muestra estudiada fue de 10,79 (6,86-15,75) $\mu\text{UI/mL}$. Las mujeres presentaron una mediana de 10,81 (6,24-14,96) $\mu\text{UI/mL}$ y los hombres de 10,77 (7,35-16,80) $\mu\text{UI/mL}$ sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,220$). De acuerdo al grupo etario, la insulina basal tuvo una concentración similar para cada categoría de edad, presentando valores de 9,56 (6,25-14,57) $\mu\text{UI/mL}$ el grupo etario de menos de 20 años, 11,60 (6,66-15,71) $\mu\text{UI/mL}$ para el grupo de 20 a 29 años, 30 a 39 años: 11,22 (7,69-16,75) $\mu\text{UI/mL}$, 40-49 años: 9,88 (6,01-14,21) $\mu\text{UI/mL}$, 50-59 años: 11,01 (6,85-15,78) $\mu\text{UI/mL}$, 60-69 años: 11,59 (7,24-16,57) $\mu\text{UI/mL}$ y 70 años y más con 12,25 (5,65-18,72) $\mu\text{UI/mL}$ sin diferencias estadísticamente significativas entre cada grupo etario. Por otra parte, la insulina aumentó de acuerdo al IMC, con niveles de 9,48 (5,71-12,80) $\mu\text{UI/mL}$ en el grupo de $<25 \text{ kg/m}^2$ de IMC, seguido de un aumento de la concentración de insulina a 11,17 (7,50-16,31) en el grupo de $25\text{-}29 \text{ kg/m}^2$ de IMC y de 12,81 (7,88-18,72) $\mu\text{UI/mL}$ en la categoría de IMC mayor o igual a 30 kg/m^2 , presentando diferencias estadísticamente significativas al compararse la mediana de insulina basal del grupo de $\text{IMC}<25 \text{ kg/m}^2$ con el grupo de $25\text{-}29 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,002$) y entre $\text{IMC}<25 \text{ kg/m}^2$ con respecto al grupo de $\text{IMC}\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ($p<0,001$). De manera similar, los individuos que presentaron obesidad abdominal exhibieron una concentración de insulina basal de 11,56

(7,45-15,95) $\mu\text{UI/mL}$ comparado a los individuos que no presentaron obesidad abdominal 9,79 (5,90-13,93) $\mu\text{UI/mL}$ ($p=0,011$); ver **Tabla 3**.

Insulina Basal en la población de referencia

La **Tabla 4** muestra la distribución de los percentiles de Insulina basal en la población de referencia (población sana), observándose que el valor de insulina ubicado en el percentil 75 de los individuos sanos fue de 12,3 $\mu\text{UI/mL}$ (Femenino 12,17 $\mu\text{UI/mL}$; Masculino 12,96 $\mu\text{UI/mL}$).

Cálculo del punto de corte para insulina basal

En la **Figura 2-A** se muestra la curva COR para la concentración de insulina basal sérica, donde el ABC de las mujeres fue de 0,641, con un punto de corte de 11,60 $\mu\text{UI/mL}$ con una sensibilidad de 63,3% y especificidad de 58,3% [$J=0,22$; Distancia mínima a la curva COR (0,1)=0,55]; ver **Tabla 5**. Asimismo, el ABC para hombres fue de 0,697 (**Figura 2-B**) con una sensibilidad de 62,0% y una especificidad de 72,7% con un punto de corte para insulina basal de 11,75 $\mu\text{UI/mL}$ [$J=0,35$; Distancia mínima a la curva COR (0,1)=0,46], **Tabla 5**. No se reportó una diferencia estadísticamente significativa al compararse las ABC entre hombres y mujeres ($p>0,05$). Asimismo, el ABC de la curva COR para insulina basal en la muestra general fue de 0,672 (**Figura 2-C**) con una sensibilidad de 61,6% y una especificidad de 65,2% para un punto de corte de insulina basal de 11,75 $\mu\text{UI/mL}$ [$J=0,27$; Distancia mínima a la curva COR (0,1)=0,51]; ver **Tabla 5**.

Figura 1. Diagrama de selección de individuos Sanos y enfermos para la construcción de Curvas COR para la determinación de el punto de corte de Insulina en la población adulta del municipio San Cristóbal, estado Táchira, 2014.

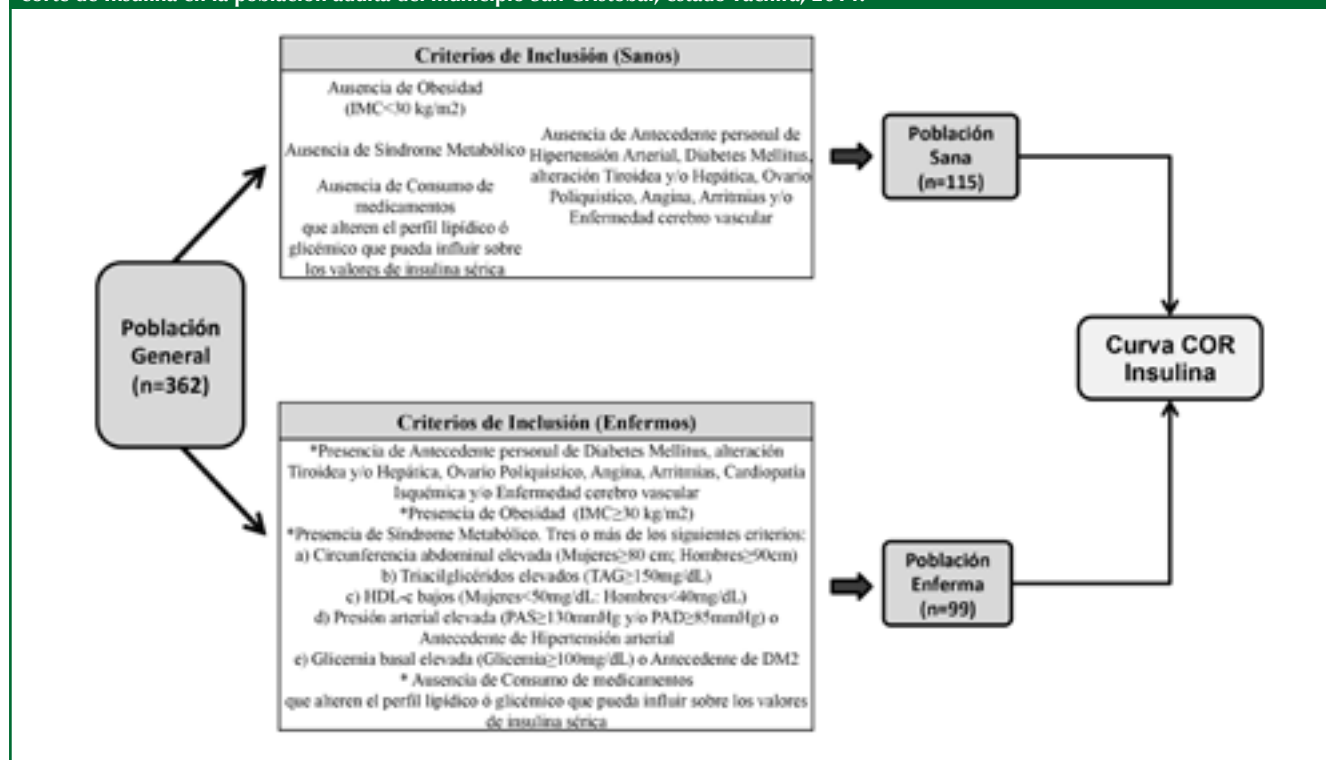


Tabla 1. Características generales de la población adulta del municipio San Cristóbal, estado Táchira, 2014.

	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Grupos Etarios (años)						
<20	8	4,1	6	3,6	14	3,9
20-29	34	17,6	44	26,0	78	21,5
30-39	33	17,1	39	23,1	72	19,9
40-49	38	19,7	29	17,2	67	18,5
50-59	40	20,7	26	15,4	66	18,2
60-69	26	13,5	20	11,7	46	12,7
70 o más	14	7,3	5	3,0	19	5,3
Grupos Étnicos						
Mezclado	145	75,1	140	82,8	285	78,7
Blanco Hispánico	45	23,3	28	16,6	73	20,2
Afro-Venezolano	3	1,6	1	0,6	4	1,1
Estrato Socioeconómico						
Estrato I: Clase alta	7	3,6	7	4,1	14	3,9
Estrato II: Clase Media-Alta	70	36,3	64	37,9	134	37,0
Estrato III: Clase Media	80	41,5	62	36,7	142	39,2
Estrato IV: Clase Obrera	34	17,6	34	20,1	68	18,8
Estrato V: Pobreza Extrema	2	1,0	2	1,2	4	1,1
IMC (OMS)						
Bajo Peso	4	2,1	0	0	4	1,1
Normopeso	72	37,3	40	23,7	112	30,9
Sobrepeso	69	35,8	78	46,2	147	40,6
Obesidad 1	26	13,5	43	25,4	69	19,2
Obesidad 2	13	6,7	6	3,6	19	5,2
Obesidad 3	9	4,7	2	1,2	11	3,0
Síndrome Metabólico*						
No	93	48,2	83	49,1	176	48,6
Si	100	51,8	86	50,9	186	51,4
Total	193	100,0	169	100,0	362	100,0

IMC: Índice de Masa Corporal; IPAQ: Cuestionario Internacional de Actividad física; **Síndrome Metabólico definido por el consenso de IDF/NHLBI/AHA-2009.

Tabla 2. Características generales de las variables bioquímicas y antropométricas de la población adulta del municipio San Cristóbal, estado Táchira, 2014.

	Femenino			Masculino			Total			
	p25	Mediana	p75	p25	Mediana	p75	p25	Mediana	p75	
Edad (años)	31,00	46,00	58,00	28,00	39,00	52,00	29,00	42,00	55,00	0,008
IMC (Kg/m²)	23,56	26,76	29,91	25,21	27,72	30,70	24,35	27,15	30,46	0,019
Circunferencia Abdominal (cm)	80,00	90,00	101,00	88,00	97,00	104,30	83,00	93,00	103,00	<0,0001
Insulina basal (µU/mL)	6,24	10,81	14,96	7,35	10,77	16,80	6,86	10,79	15,75	0,220
Glicemia (mg/dL)	88,00	94,60	104,00	90,30	97,60	106,00	89,00	96,10	105,00	0,076
Colesterol Total (mg/dL)	163,40	187,70	212,90	159,50	186,90	212,10	162,00	187,05	212,70	0,704
TAG (mg/dL)	91,30	125,00	169,00	108,60	159,90	250,00	97,40	140,20	212,90	<0,0001
HDL-C (mg/dL)	38,00	43,00	49,00	35,00	41,00	47,00	36,00	42,00	48,00	0,038
VLD-C (mg/dL)	18,26	25,00	33,80	21,72	31,98	50,00	19,48	28,04	42,58	<0,0001
LDL-C (mg/dL)	94,64	114,05	137,78	81,80	108,08	127,50	88,72	111,08	133,80	0,018
PAS (mmHg)	110,00	120,00	126,67	116,67	122,00	131,00	111,67	120,00	129,33	<0,0001
PAD (mmHg)	71,67	77,67	82,67	73,33	80,00	86,67	72,33	79,00	84,00	0,021

* Prueba U de Mann Whitney. IMC=Índice de Masa Corporal; PAS=Presión arterial Sistólica; PAD=Presión arterial diastólica.

Tabla 3. Comportamiento de la concentración de insulina basal sérica de acuerdo al grupo etario, índice de masa corporal y obesidad abdominal. Municipio San Cristóbal, estado Táchira, 2014.

	Insulina Basal (μU/mL)											
	Femenino				Masculino				Total			
	p25	Mediana	p75	p	p25	Mediana	p75	p	p25	Mediana	p75	p
Grupos etarios (años)				0,796 ^a				0,108 ^a				0,672 ^a
<20	9,38	11,69	17,36		4,19	5,70	9,11		6,25	9,56	14,57	
20-29	6,93	12,42	15,71		6,66	11,46	15,64		6,66	11,60	15,71	
30-39	6,24	10,62	12,90		8,75	12,53	18,34		7,69	11,22	16,75	
40-49	6,01	10,41	14,19		7,15	8,91	14,21		6,01	9,88	14,21	
50-59	5,91	10,36	15,01		8,36	11,64	18,40		6,85	11,01	15,78	
60-69	7,09	12,07	16,39		8,69	11,50	17,88		7,24	11,59	16,57	
≥70	5,65	11,30	13,40		7,35	18,30	20,80		5,65	12,25	18,72	
Índice de Masa Corporal (Kg/m²)				0,019 ^a				0,030 ^a				<0,001 ^a
<25	5,82	9,48	12,75		5,71	9,49	12,98		5,71	9,48	12,80	
25-29	7,65	12,23	15,58		7,26	10,67	18,10		7,50	11,17	16,31	
≥30	6,81	12,36	18,83		8,08	13,44	18,40		7,88	12,81	18,72	
Obesidad Abdominal*				0,04 ^b				0,03 ^b				0,011 ^b
Ausente	5,08	9,76	13,04		6,21	9,79	15,52		5,90	9,79	13,93	
Presente	6,94	11,39	15,58		7,98	11,59	17,88		7,45	11,56	15,95	
Total	6,24	10,81	14,96		7,35	10,77	16,80		6,86	10,79	15,75	

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

Obesidad abdominal determinada por circunferencia abdominal: Mujeres ≥80 cm y Hombres ≥90 cm.

ANOVA con corrección de Bonferroni:

Femenino: IMC<25 kg/m² vs. IMC ≥30kg/m² (p=0,012).

Masculino: IMC<25 kg/m² vs. IMC ≥30kg/m² (p=0,013).

Total: IMC<25 kg/m² vs. IMC: 25-29kg/m² (p=0,002); IMC<25 kg/m² vs. IMC ≥30kg/m² (p<0,001).

Tabla 4. Distribución de percentiles de Insulina Basal en la población de referencia del municipio San Cristóbal, estado Táchira, 2014.

	Insulina (μU/mL)					p*
	p05	p25	p50	p75	p95	
Femenino	2,88	6,18	8,86	12,17	14,57	0,053
Masculino	3,35	5,90	9,79	12,96	18,62	
Total	2,97	5,90	9,18	12,30	16,72	

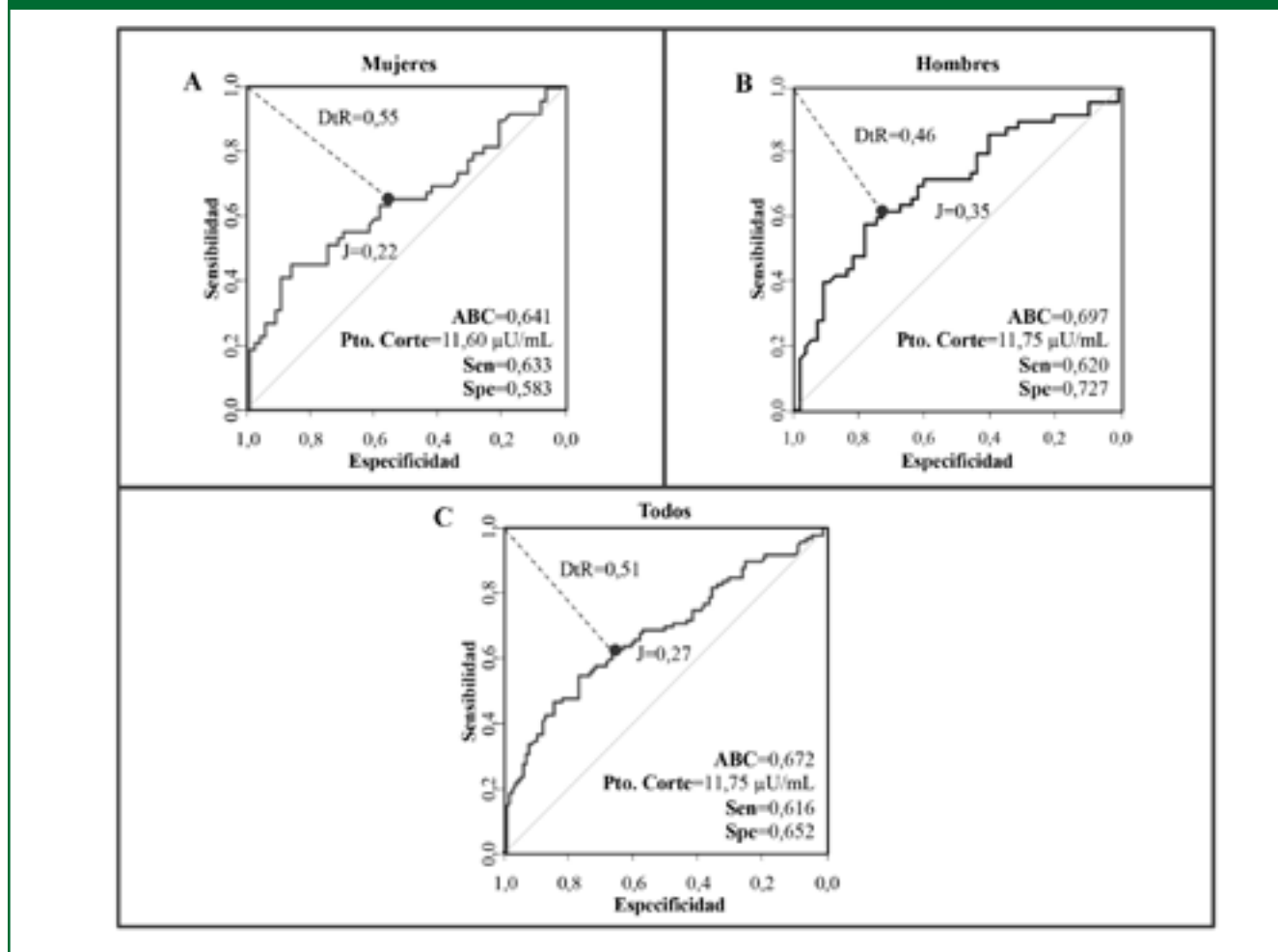
* Prueba U de Mann-Whitney, comparación de medianas entre hombres y mujeres.

Tabla 5. Puntos de corte de Insulina Basal determinados mediante Curvas COR, Sensibilidad, Especificidad, Índice de Youden, Positive Likelihood y Distance to ROC, en la población adulta del municipio San Cristóbal, estado Táchira, 2014.

Sexo	Punto de corte (Insulina basal)	ABC	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Índice de Youden	Distance to ROC	LR+
Mujeres	11,60 μU/mL	0,641	63,3	58,3	0,22	0,55	1,51
Hombres	11,75 μU/mL	0,697	62,0	72,7	0,35	0,46	2,27
Total	11,75 μU/mL	0,672	61,6	65,2	0,27	0,51	1,77

ABC: Área bajo la curva.

Figura 2. Curvas COR construidas para determinar el punto de corte de Insulina Basal entre individuos Sanos y enfermos.



Discusión

El presente estudio tuvo como propósito determinar un punto de corte apropiado para la concentración plasmática de insulina en ayunas en la población adulta del municipio San Cristóbal, Estado Táchira. La selección de este punto de corte se realizó a través de la construcción de curvas COR, determinándose un valor de 11,75µUI/mL como punto de corte óptimo en la población general, 11,60µUI/mL para el sexo femenino y 11,75µUI/mL para el sexo masculino, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. El comportamiento biológico de esta hormona en función del sexo es similar al reportado por chilenos³¹ y coreanos³². En Nueva Zelanda, se ha determinado que niveles séricos de insulina en ayunas $\geq 12,2\mu\text{UI/mL}$ en individuos normoglicémicos es una prueba confiable para el diagnóstico de IR¹⁴.

Lee y col.³² establecieron puntos de corte para medidas alternativas de IR (insulina en ayunas, HOMA-IR y

QUICKI) con la finalidad de identificar SM en adultos coreanos, para ello fueron evaluados 976 individuos no diabéticos con edades comprendidas entre 30 y 79 años de edad. El punto de corte para insulina sérica en ayunas, mediante la construcción de curvas COR, fue de 10,57 µUI/mL (58,5% de sensibilidad y 66,8% de especificidad)³². Asimismo, resultados obtenidos por Park y col.³³ (10,15µUI/mL en hombres y 9,53 µUI/mL en mujeres) revelan valores similares a los obtenidos en el presente estudio.

Por su parte, al comparar nuestros resultados con estudios realizados en otras regiones de nuestro país, no se observan diferencias significativas entre los puntos de corte obtenidos por Fernández y cols.¹⁷ quienes proponen un valor límite de 13,0µUI/mL en mujeres y 11,0µUI/mL en hombres, resultado obtenido al evaluar 1.703 sujetos de 5 subregiones del estado Zulia. Igualmente, nuestro pun-

to de corte es similar al planteado por Rojas y col.¹⁶ en el municipio Maracaibo, el cual fue de 13,05 μ U/mL en la población general (13,15 μ U/mL para las mujeres y 11,95 μ U/mL para los hombres), quienes además señalan que las concentraciones séricas de insulina en ayunas aumentan con la edad, el IMC y la circunferencia abdominal¹⁶. Aunque nuestros resultados son ligeramente inferiores a los valores reportados por ambos autores, se debe considerar que estos estudios fueron realizados en poblaciones pertenecientes a una misma región, el Estado Zulia.

Estas variaciones guardan relación con aspectos genéticos³⁴, ambientales³⁵, nutricionales³⁶, metabólicos³⁷, psicobiológicos³⁸ y sociodemográficos³⁹, intrínsecos de cada población, que influyen sobre las concentraciones séricas de insulina en ayunas. Por ello la necesidad de determinar en cada población un punto de corte específico. Incluso, han sido reportados diversos estudios que demuestran amplias variaciones demográficas a nivel mundial^{40,41}. Precisamente, esta variabilidad ha obstaculizado el acuerdo de un consenso internacional sobre los valores óptimos para definir hiperinsulinemia⁴². Asimismo, en nuestra población el aumento de la concentración sérica de insulina en ayunas se encuentra acompañado por otros trastornos metabólicos como el aumento de la circunferencia abdominal e IMC. Sugiriendo la existencia de factores genéticos que deben ser estudiados con más detalle en investigaciones futuras en nuestra comunidad^{43,44}.

La hiperinsulinemia representa un componente fisiopatológico fundamental para el desarrollo de DM2 y ECV^{45,46}, cuyo comportamiento puede ser interpretado con la finalidad de detectar la aparición y controlar la evolución de estas patologías. La utilización de una medida que permita cuantificar la IR es particularmente conveniente en poblaciones no diabéticas, tal como la presentada en este estudio, en quienes la hiperinsulinemia y la IR raramente aparecen de forma aislada, por lo tanto, niveles elevados de insulina sérica en ayunas pueden utilizarse como un sustituto en la estimación de IR⁴⁷. Laakso¹², señala que la insulina en ayunas tiene una mayor correlación con el índice de sensibilidad a la insulina en los individuos normoglicémicos que en aquellos con intolerancia a la glucosa y DM2. Por su parte, Strumvoll et al.⁴⁸ evaluaron a individuos no diabéticos para determinar si la edad, IMC, índice cintura-cadera y niveles de glucosa e insulina podrían predecir la sensibilidad a la insulina. Los autores hallaron que el IMC, la medición de insulina a los 120 minutos y de glucosa a los 90 minutos predijeron mejor la sensibilidad a esta hormona. Sin embargo, otros estudios no han encontrado que la medición de insulina a los 120 minutos sea tan útil como la medición obtenida

en ayunas^{12,49}. No obstante, se debe señalar que en el estudio de Strumvoll y col.⁴⁸, el coeficiente de correlación entre la insulina en ayunas y el índice de sensibilidad a la insulina ($r=-0,59$) fue excepcionalmente similar al que existe entre la medición de insulina a los 120 min y el índice de sensibilidad a la insulina ($r=-0,62$), lo que sugiere poca diferencia entre ambas variables como predictores de IR.

En conclusión, el presente estudio propone un punto de corte óptimo de 11,75 μ U/ml para la concentración plasmática de insulina en ayunas, el cual permitirá la evaluación adecuada de hiperinsulinemia en la población adulta del municipio San Cristóbal. Debido a que la IR representa un importante factor de riesgo para el desarrollo de obesidad, DM2 y ECV se recomienda la realización de estudios cuyo propósito sea determinar puntos de corte para la concentración sérica de insulina en ayunas específicos para cada población, con la finalidad de identificar precozmente a los individuos con esta condición y establecer estrategias preventivas dirigidas a sujetos con alto riesgo de desarrollar patologías relacionadas^{50,51}.

Referencias

1. Itoh N, Okamoto H. Translational control of proinsulin synthesis by glucose. *Nature* 1980;283:100-2.
2. González JL, Serrano M. Molecular basis of insulin action. *Drug News Perspect.* 2007;20(8):527-31.
3. Saltiel AR. Putting the brakes on insulin signaling. *N Engl J Med* 2003; 349:250-2562.
4. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414:799-806.
5. Leney S, Tavaré J. The molecular basis of insulin-stimulated glucose uptake: signalling, trafficking and potential drug targets. *J Endocrinol* 2009;203:1-18.
6. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992;340:925-929.
7. Rojas J, Bermudez V, Leal E, et al. Insulinorresistencia e hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. *Archivos Venezolanos Farmacología Terapéutica* 2008;27:30-40.
8. Williams B. Insulin resistance: the shape of things to come. *Lancet* 1994; 344:521-524.
9. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* 2005;25:391-406.
10. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
11. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care* 2008;31:S262-8.
12. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993; 137:959-965.
13. Kragelund C, Snorgaard O, Køber L, et al. Hyperinsulinaemia is associated with increased long-term mortality following acute myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J.* 2004;25(21):1891-7.

14. McAuley K, Williams S, Mann J, et al. Diagnosing Insulin Resistance in the General Population. *Diabetes Care* 2001;24:460-464.
15. DeFronzo R, Tobin J, Andrés R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: 214-23.
16. Rojas J, Toledo A, Chávez M, et al. Biologic Behavior and optimal cut-off point estimation for Serum Fasting Insulin: A report from the Maracaibo City Metabolic Syndrome Prevalence Study. *Revista Latinoamericana de Hipertensión* 2012;7(4):80-87.
17. Fernández V, Clavell E, Villasmil J, et al. Niveles basales de insulina en una población del estado Zulia, Venezuela. *Invest. clín* 2006; 47(2):167-177.
18. Mitchell BD, Cole SA, Hsueh WC, et al. Linkage of serum insulin concentrations to chromosome 3p in Mexican Americans. *Diabetes* 2000;49:513-516.
19. Instituto Nacional de Estadística. XIV censo nacional de población y vivienda. Resultados por entidad federal y municipio del estado Táchira-Venezuela. (2013).
20. Sierra Bravo, M. Técnicas de investigación social: teoría y ejercicios. (1991). 7ma Edición. Madrid. Paraninfo.
21. Méndez-Castellano H, De Méndez MC. Estratificación social y biología humana: método de Graffar modificado. *Arch Ven Pueric Pediatr*. 1986; 49:93-104.
22. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: The Organization; 2000. (WHO Technical Report Series, No. 894).
23. Health Statistics. NHANES III reference manuals and reports (CDROM). Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
24. Aram V. Chobanian, George L. Bakris, Henry R. Black, William C.ushman, Lee A. Green, Joseph L. Izzo, Daniel W. Jones, Barry J. Materson, Suzanne Oparil, Jackson T. Wright, Edward J. Rocella; and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report *JAMA*. 2003;289(19):2560-2571.
25. Alberti K, Eckel R, Grundy S, et al. "Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention: National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity". *Circulation* 2009; 120:1640-45.
26. Friedewald WT., Levy R., Fredrickson DS. Estimation of plasma low-density lipoprotein without the use of a preparative ultracentrifugation. *Clin Chem* 1978; 18:499-502.
27. Demler OV, Pencina MJ, D'Agostino RB. Misuse of DeLong test to compare AUCs for nested models. *Stat Med*. 2012; 31(23):2577-87
28. Böhning D, Böhning W, Holling H. Revisiting Youden's index as a useful measure of the misclassification error in meta-analysis of diagnostic studies. *Statistical Methods Med Res* 2008;3(3):1-12.
29. Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of "optimal" cut-points obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. *Am J Epidemiol* 2006;163:670-75.
30. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistic review 13: Receiver operating characteristic curves. *Critical Care* 2004;8:508-512.
31. Garmendia ML, Lera L, Sánchez H, et al. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev Méd Chile* 2009;137:1409-1416.
32. Lee S, Choi S, Kim HJ, et al. Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in Korean non-diabetic adults. *J Korean Med Sci*. 2006;21(4):695-700.
33. Park SH, Lee WY, Rhee EJ, et al. Relative risks of the metabolic syndrome according to the degree of insulin resistance in apparently healthy Korean adults. *Clin Sci*.2005;108:553-559.
34. Andersen G, Dalgaard LT, Justesen JM, Anthonen S, Nielsen T, Thørrer LW, Witte D, Jørgensen T, Clausen JO, Lauritzen T, Holmkvist J, Hansen T & Pedersen O. The frequent UCP2-866G>A polymorphism protects against insulin resistance and is associated with obesity : A study of obesity and related metabolic traits among 17,636 Danes. *Int J Obes* 2013; 37 (2): 1775-181.
35. Katoh S, Lehtovirta M, Kaprio J, Harjutsalo V, Koskenvuo M, Eriksson J, Tajima N, Tuomilehto J. Genetic and environmental effects on fasting and postchallenge plasma glucose and serum insulin values in Finnish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):2642-7.
36. Runchey SS, Pollak MN, Valsta LM, Coronado GD, Schwarz Y, Breymeyer KL, Wang C, Wang CY, Lampe JW, Neuhauser ML. Glycemic load effect on fasting and post-prandial serum glucose, insulin, IGF-1 and IGFBP-3 in a randomized, controlled feeding study. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66(10):1146-52.
37. Vikram NK, Misra A, Pandey RM, Luthra K, Bhatt SP. Distribution and cutoff points of fasting insulin in Asian Indian adolescents and their association with metabolic syndrome. *J Assoc Physicians India* 2008;56: 949-54.
38. Dallma MF. Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends Endocrinol Metab*.2009; 21:159-65.
39. Hattingh Z, Bester CJ, Walsh CM. Association between sugar consumption, sociodemographic, anthropometric and biochemical profiles. *Afr J Prim Health Care Fam Med*. 2013; 5(1): 1-9.
40. Gower BA, Fernández JR, Beasley TM, et al. Using genetic admixture to explain racial differences in insulin-related phenotypes. *Diabetes*. 2003;52:1047-1051.
41. Pradhan AD, Manson JE, Hendrix SL, et al. Cross-sectional correlates of fasting hyperinsulinaemia in post-menopausal women of different ethnic origin. *Diabet Med*. 2006;23:77-85.
42. Radikova Z. Assessment of insulin sensitivity/resistance in epidemiological studies. *Endocr Regul*. 2003;37(3):189-94.
43. Mayer EJ, Newman B, Austin MA, et al. Genetic and environmental influences on insulin levels and the insulin resistance syndrome: an analysis of women twins. *Am J Epidemiol*. 1996 15;143(4):323-32.
44. Mehran AE, Templeman NM, Brigidi GS, et al. Hyperinsulinemia drives diet-induced obesity independently of brain insulin production. *Cell Metab*. 2012 5;16(6):723-37.
45. Kashyap SR, DeFronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2007;4:13-19.
46. Sung KC, Seo MH, Rhee EJ, et al. Elevated fasting insulin predicts the future incidence of metabolic syndrome: a 5-year follow-up study. *Cardiovascular Diabetology*. 2011;10:108.
47. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World Journal of Diabetes*. 2010;1:36-47.
48. Strumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:295-301.
49. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 1998;16:895-906.
50. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002;25:1177-1184.
51. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2005; 54:3252-3257.