

Resistencia a la insulina asociada a riesgo cardiovascular en mujeres postmenopáusicas con Diabetes Mellitus tipo 2 derechohabientes del IMSS de Cuernavaca Morelos.

Presentación.

En México las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en las mujeres, seguida por la Diabetes Mellitus (DM)⁽¹⁾; asimismo, aquellas mujeres con diagnóstico de DM presentan 2.6 veces más riesgo de morir por enfermedades cardiovasculares en comparación con aquellas mujeres sin DM.

La DM se considera un importante problema de salud pública, ya que genera altos costos sanitarios, debido a su elevada morbimortalidad. Durante el año 2000 en America Latina y el Caribe se registró una pérdida de 757 096 años de vida productiva perdidos entre personas menores de 65 años, debido al número de muertes por año generadas por la DM, lo que representa un costo superior a 3 billones de dolares.⁽²⁾

En México, para el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el costo total anual de los pacientes con DM tipo 2 fue de US\$ 452 064 988, correspondiente a 3,1% del gasto de operación. El costo promedio anual por paciente fue de US\$3 193,75, correspondiendo US\$2 740,34 para el paciente sin complicaciones y US\$3 550,17 para el paciente con complicaciones. Los días/cama en hospitalización y en unidad de cuidados intensivos fueron los servicios con mayor costo.⁽³⁾

En relación a los factores de riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina se ha estudiado ampliamente ya que es uno de los principales elementos etiopatogénicos de la DM tipo 2 y se ha asociado al desarrollo de la arteriosclerosis. Van den Oever y colaboradores⁽⁴⁾ plantean el posible mecanismo biológico de como la resistencia a la insulina se asocia con el riesgo cardiovascular.

La resistencia a la insulina se asocia con un incremento de los ácidos grasos libres liberados del tejido adiposo, dando como resultado dislipidemia, además de hipertrigliceridemia de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), altos niveles plasmáticos de ácidos grasos libres, y bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (LDL). Los niveles elevados de ácidos grasos libres y de hipertrigliceridemia se asocian con una disfunción endotelial, la cual a su vez se considerada como un factor importante en la patogénesis de la enfermedad vascular en pacientes con DM.

El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre resistencia a la insulina y el riesgo cardiovascular en población femenina con DM tipo 2 postmenopáusicas derechohabientes del IMSS de Cuernavaca Morelos.

La hipótesis que se está planteando en el presente protocolo es que la resistencia a la insulina en mujeres postmenopáusicas con DM tipo 2 incrementa substancialmente el riesgo cardiovascular; para probar la hipótesis anterior se plantea realizar un análisis secundario de la base de datos de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cuyo objetivo fue evaluar el papel de la vitamina D en la DM tipo 2, se cuenta con la autorización del investigador principal y con el consentimiento informado escrito de las participantes; el estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Salud Pública de México y por el comité de ética del Instituto Mexicano del Seguro Social de Cuernavaca Mor. México.

Palabras clave: resistencia a la insulina, DM tipo 2, riesgo cardiovascular, Menopausia, escala de Framingham.

Introducción.

Las enfermedades cardiovasculares en México se han convertido en un problema de salud pública importante, con una alta morbimortalidad. En general, en las mujeres representa la primera causa de muerte, con 81,448 defunciones; seguida por la DM con 43,267 defunciones durante el año 2010, según datos de INEGI; superando a cualquier tipo de cáncer.

Por su parte, la prevalencia mundial de DM en la población adulta, fue de 6.6% durante el año 2010, con un incremento al 7.8% proyectado para el año 2030⁽⁵⁾, planteándose como una epidemia para los países en vías de desarrollo.

En México la prevalencia de DM en adultos de más de 20 años, fue de 9.7% en mujeres y de 8.6% en hombres ⁽⁶⁾.

Los pacientes diabéticos presentan un mayor riesgo de enfermedad coronaria o riesgo cardiovascular en comparación con las personas no diabéticas ⁽⁷⁾. Este incremento se debe a que en los pacientes con diabetes tipo 2 hay mayor riesgo de arteriosclerosis, lo que provoca que se debilite la pared del vaso y como consecuencia precipite a su ruptura, por lo que se considera a las enfermedades cardiovasculares como la causa principal de mortalidad en la DM tipo 2 ⁽⁸⁾.

El riesgo cardiovascular (RCV) se define como la probabilidad de presentar un evento cardiovascular (CVE) en un período de tiempo determinado, generalmente 5 o 10 años⁽⁹⁾, y se expresa con el porcentaje de personas que presentaran uno de estos eventos durante un tiempo determinado. Para su caracterización se cuenta con diferentes escalas, una de las más utilizadas es la escala de Framingham, que permite calcular el riesgo coronario a 10 años, esta escala utiliza un método de puntuación en base a las siguientes variables: edad (35-74 años), sexo, HDL-colesterol, colesterol total, presión arterial sistólica, tabaquismo, diabetes.

En relación a la resistencia a la insulina, esta se define como la disminución de la capacidad de la insulina para promover la captación de glucosa en el musculo esquelético y el tejido adiposo, y la disminución de la producción hepática de glucosa. Esta resistencia a la insulina puede estar presente años antes de que los niveles elevados de glucosa plasmática se vuelvan evidentes y se puede determinar mediante el modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA), donde una unidad de incremento en la resistencia a la insulina se asocia con un 5.4% de incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular las cuales se presentan en mayor medida en la población femenina.

Marco Teórico.

Riesgo cardiovascular.

Riesgo Cardiovascular se refiere a la probabilidad de padecer un evento cardiovascular tanto fatal como no fatal, en un periodo de tiempo dado, que generalmente se establece en 10 años y su estratificación y cuantificación es fundamental para la prevención primaria en pacientes que aun no han desarrollado alguna enfermedad cardiovascular, ya sea para identificar pacientes de alto riesgo que requieran alguna intervención, para motivar a los pacientes a la adherencia de las terapias de reducción del riesgo, o para modificar los esfuerzos realizados basados en la predicción total del riesgo.

Riesgo coronario se refiere únicamente a la probabilidad de desarrollar una enfermedad coronaria, aunque en la práctica clínica se emplean indistintamente.

El término de riesgo cardiovascular fue acuñado por primera vez por el Dr. William Kannel ⁽¹⁰⁾, quien fuera el primer director del estudio de Framingham, iniciado en 1948 con el propósito de determinar las causas de las enfermedades cardiovasculares, hoy llamados factores de riesgo cardiovascular.

Por factor de riesgo nos referimos a un rasgo o característica medible de un individuo que predice la probabilidad de desarrollar una enfermedad; este término fue acuñado en 1963 por Jeremiah Stamler y Joseph T. Doyle. ⁽¹¹⁾

Aunque si bien es difícil controlar los factores de riesgo es importante su identificación para realizar acciones de prevención primaria o secundaria, según sea la condición previa del paciente; con base a lo propuesto por las directrices conjuntas de las sociedades europeas de hipertensión y de cardiología, los factores de riesgo se dividen en: no modificables, modificables y emergentes. ⁽¹²⁾

Entre los no modificables se encuentra la edad (superior a 55 años en hombres y superior a 65 años en mujeres), el sexo (hombres), y la historia familiar (de primer grado), en cuanto a los factores de riesgo modificables, encontramos al tabaquismo, la dislipidemia, la obesidad y la diabetes; finalmente dentro de los factores de riesgo emergentes tenemos la proteína C reactiva, la microalbuminuria y la insuficiencia renal. ⁽¹²⁾

Las estimaciones del riesgo se pueden realizar por métodos cuantitativos que expresan una probabilidad numérica, o cualitativos que lo clasifican como muy alto, alto, moderado o bajo.

Dentro de los métodos cuantitativos, las tablas más utilizadas son:

- a) Anderson de 1991 que incluye a la DM y es recomendada por el programa de actividades preventivas y promoción de la salud (PAPPS) de la sociedad española de medicina de familia y comunitaria (semFYC).
- b) Wilson de 1998, utiliza las categorías de presión arterial (PA), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL)-colesterol del sexto informe del Joint National Committee (JNC) de 1977 y del National Cholesterol Education Program (NCEP II) de 1994, este a su vez como método cualitativo considera la presencia o no de un determinado factor de riesgo cardiovascular de manera dicotómica.
- c) Sociedades Europeas de 1998, separa a los diabéticos de los no diabéticos y además clasifica de una forma cualitativa.
- d) Grundy de 1999, es una adaptación de la de Wilson para estimar riesgo de enfermedad isquémica grave.

e) D'Agostino de 2000, incluye en las mujeres el status de menopausia. ⁽¹³⁾

Algunos de los métodos cualitativos representativos son el del sexto informe del JNC y el del NCEP II, así como los modelos europeos del estudio Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) y Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE).

Las tablas SCORE dentro de la estratificación cualitativa del riesgo cardiovascular tienen la limitación de utilizar variables categóricas en lugar de continuas, no obstante las directrices de las sociedades europeas de hipertensión y de cardiología las consideran como útiles en pacientes hipertensos.

La organización mundial de la salud (OMS) en el 2008 ofrece recomendaciones sobre cómo reducir la incidencia de primeros y sucesivos episodios de enfermedades cardiovasculares para 2 categorías de personas:

- 1.- Personas con factores de riesgo que aun no han presentado síntomas de enfermedad cardiovascular (prevención primaria)
- 2.- Personas con cardiopatía coronaria, enfermedad cerebro vascular, o cardiopatía periférica establecida (prevención secundaria).

Así mismo, cuenta con tablas de predicción del riesgo que permiten estimar el riesgo cardiovascular global únicamente para la primera categoría de personas, ya que las personas que se encuentran en la segunda categoría se consideran como de alto riesgo y no es necesario realizarles una estratificación del riesgo, las personas con DM se encuentran en esta categoría. Además estas tablas de la OMS cuentan con otro apartado que incluye el rubro para personas con DM.

En general hablamos de un riesgo coronario alto si la probabilidad de padecer un evento coronario es igual o mayor al 20% a los 10 años, para ambas categorías de personas.

En México se han usado las recomendaciones de la Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC7), de la OMS y la escala de Framingham, sin embargo el principal problema de estas tablas es el adaptarlas a nuestra población de estudio, ya que tienden a sobreestimar el riesgo, dado que están diseñadas para poblaciones con tasas de mortalidad y riesgos coronario y cardiovascular superiores a los de nuestra población. ⁽¹⁴⁾

Debido a la gran variabilidad y diversidad de los modelos existentes para la estratificación del riesgo, podemos asumir que aun es un campo muy amplio por explorar y que debe cobrar mayor relevancia dentro de las acciones de prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

Con el propósito de entender el significado de riesgo y la importancia de evaluar de manera individual este riesgo, es necesario conocer en primer lugar el mecanismo de desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

Patogénesis:

Dentro de la patogénesis de la enfermedad vascular en pacientes con DM tipo 2, la disfunción endotelial ha cobrado mayor importancia al considerarse un factor relevante en su desarrollo ⁽¹⁵⁾. El endotelio tiene un papel importante en el mantenimiento del flujo sanguíneo y la restauración de la pared del vaso para evitar el sangrado; la disfunción endotelial son los cambios en las propiedades en estado basal que son inapropiadas con la relación de la preservación de la función del órgano, el tipo de cambios que ocurren varía en relación con el tipo de daño y puede depender de las propiedades intrínsecas del endotelio.

Los factores que contribuyen a la disfunción endotelial son la hipertensión, la obesidad, los mediadores de la inflamación, la dislipidemia y la hiperglucemia; siendo este último su principal factor causal.

Existe evidencia que indica que la progresión de la disfunción endotelial a aterosclerosis es paralela a la progresión de resistencia a la insulina hacia diabetes tipo 2, debido a que la resistencia a la insulina está ligada a la adiposidad visceral y al incremento de ácidos grasos libres; ⁽¹⁶⁾,

Así mismo, niveles elevados de glucosa predicen tasas elevadas de enfermedades cardiovasculares; por cada 1% de incremento de hemoglobina glucosilada, el riesgo para un evento de enfermedad cardiovascular se incrementa en 18% aproximadamente; lo cual se asocia con una importante morbilidad y mortalidad por complicaciones cardiovasculares.

W. L. Lee y cols en un meta-análisis realizado durante el año 2000 sobre 10 estudios prospectivos⁽¹⁷⁾ reportaron un incremento de 2.6 veces más riesgo de morir por enfermedad cardiovascular en mujeres diabéticas Vs no diabéticas; lo cual se puede relacionar además con otros factores, como son: la transición a la menopausia, que en la mujer se hace coincidente con la edad para el inicio de las enfermedades crónico degenerativas; factores hereditarios (familiares de 1ª línea que presenten la enfermedad) y ambientales (EJ: el tabaquismo, el estilo de vida, y el alcoholismo) que van a incidir en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Por otro lado, durante la menopausia se presenta un incremento de la grasa corporal que coincide con la disminución en masa corporal y que ocurre a partir de los 35 años, asociándose con una ganancia significativa en el peso de 2 a 2.5 kg en un promedio de 3 años; de acuerdo a características genéticas el acumulo de grasa puede ser de tipo androide, es decir, de predominio abdominal, el cual se asocia a hiperinsulinemia y predispone a hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia, lo cual es un factor relevante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Así mismo, la actividad positiva de los estrógenos en la enfermedad cardiovascular está relacionada con 2 mecanismos principales, la formación de ateromas y la fisiología vascular, en la primera se ha encontrado asociación entre la menopausia con el incremento en el colesterol total y lipoproteínas de colesterol de baja densidad (LDL-C); en la segunda su actividad en el tono y reactividad del vaso sanguíneo.

Recientemente, se ha identificado al año siguiente del último periodo menstrual como un periodo crítico, ya que es el momento de los cambios más adversos sobre el perfil de lípidos en las mujeres de todos los grupos étnicos.⁽¹⁸⁾

Existe controversia acerca de si la menopausia incrementa los riesgos de enfermedad cardiovascular, o si el riesgo elevado de enfermedad cardiovascular lleva a presentar una menopausia temprana.⁽¹⁸⁾

Con respecto a la terapia de reemplazo hormonal se debe indicar previa valoración, en las mujeres con útero se debe incluir un progestágeno para evitar la producción de hiperplasia y carcinoma de endometrio, existen diferentes vías de administración de las cuales la vía oral es la menos conveniente en mujeres con hipertrigliceridemia e hipertensión ya que atraviesa la barrera entero hepática.

La combinación de estrógenos y andrógenos se ha usado desde hace un tiempo, sin embargo, hay que tener vigilados los valores de lípidos, también existen compuestos químicamente semejantes a los estrógenos que son los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos pero que tienen algún tipo de receptor al esteroide lo que les permite actuar en tejidos seleccionados.

Se puede observar que durante la etapa premenopáusicas se presentan síntomas vasomotores como sudoración nocturna, con lo que según estudios recientes ⁽¹⁹⁾ tiene un incremento moderado en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

En las combinaciones de estrógenos y progestina se ha demostrado un cambio favorable en el perfil de lípidos, sin embargo la evidencia se limita a estudios observacionales y en animales, ya que en ensayos aleatorizados no se encuentra relación o incluso se encuentra incremento en el riesgo cardiovascular entre las mujeres con reemplazo hormonal lo cual podría resultar de diferencias básicas en las características de las poblaciones de estudio, además de las limitaciones metodológicas de los estudios observacionales.

Resistencia a la insulina.

En general cuando se habla de disminución en la sensibilidad a la insulina o de resistencia a la insulina, se hace referencia a una baja en la captación y utilización de la glucosa por tejidos diana. ⁽²⁰⁾

Las causas de la resistencia a la insulina pueden ser genéticas o adquiridas ⁽²¹⁾, algunos de los factores adquiridos más comunes son el estilo de vida sedentario y la edad.

En la DM tipo 2, está ampliamente establecido que la resistencia a la insulina precede el desarrollo de la manifestación de hiperglucemia, esto, debido a que al desarrollarse resistencia a la insulina en diversos tejidos se disminuye la disposición de glucosa estimulada por insulina y los adipocitos liberan ácidos grasos libres, lo que inhibe la acción de la insulina en el hígado, resultando en incremento de la gluconeogénesis en el estado hiperglicémico.

En la DM tipo 2 el páncreas es incapaz de mantener una producción adecuada de insulina ante una demanda que va en incremento a causa de una menor actividad biológica de la hormona. La disminución de la sensibilidad a la insulina afecta en grados diferentes al metabolismo de la glucosa y de los lípidos, sobre todo en el músculo, hígado y el tejido adiposo.

Los pacientes con DM tipo 2 y resistencia a la insulina tienen un perfil de riesgo cardiovascular pro-aterogénico que incluye afectación de la regulación de la glucosa, obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia aterogénica y microalbuminuria. ⁽⁷⁾

Las alteraciones más importantes en las que la resistencia a la insulina incide de manera desfavorable son, la disminución de la acción antilipolítica, la disminución en la capacidad de suprimir la gluconeogénesis, la producción hepática de glucosa, la disminución en la captación y utilización de la glucosa por el tejido muscular.

La hiperglucemia, que se considera un marcador bioquímico, se convierte en un factor patogénico que perpetua el estado diabético al inducir y mantener alterada la acción de la insulina, mientras en parte es responsable de disminuir la respuesta de la célula B al estímulo de la glucosa.

En el concepto de lipotoxicidad se encuentra un incremento de ácidos grasos libres, con lo que se ve disminuida la sensibilidad periférica, ocasionando un aumento en la producción de insulina y a su vez en la producción hepática de glucosa.

Se dispone de diversas herramientas para la cuantificación de la resistencia a la insulina: la técnica de glucosa clamp hiperinsulinémica euglicémica es el gold standard para la determinación de la resistencia a la insulina aunque dentro de sus limitaciones se encuentra el costo, el tiempo prolongado de su elaboración y que requiere personal con experiencia para manejar las dificultades técnicas. ⁽²²⁾

El Homeostasis Model Assessment (HOMA) o modelo de evaluación de la homeostasis, que surge en 1985 ⁽²³⁾, es un modelo de interacciones entre la glucosa y la dinámica de la insulina, que se utiliza para predecir concentraciones de insulina y glucosa en estados de ayuno para un amplio rango de combinaciones de resistencia a la insulina y función de la célula beta, con valores promedio de HOMA-IR encontrados en pacientes diabéticos alrededor de 4. ⁽²⁴⁾

La ecuación de HOMA está definida por el producto de la glucosa en ayuno y la insulina en ayuno dividida por una constante. $HOMA-IR = \text{insulina en ayuno} \times \text{glucosa en ayuno} / 22.5$, este puede variar dependiendo el número de muestras en ayuno y el tipo de insulina usada, para individuos en condiciones de resistencia a la insulina se utiliza log (HOMA-IR).

Antecedentes.

El concepto de factores de riesgo cardiovascular se ha desarrollado en los últimos 45 años y la adición de nuevos factores va en relación al conocimiento que se va adquiriendo de la enfermedad.

Después de la segunda guerra mundial, en 1948, se inició el primer estudio para determinar las causas de las enfermedades cardiovasculares, el estudio de Framingham.⁽²⁵⁾

Como resultado de esto una de las escalas de estratificación del riesgo cardiovascular más utilizada es la Framingham de la cual ya se han hecho distintas modificaciones con predicciones para 10 y 30 años, aunque uno de los problemas que presenta, y que comparte con la mayoría de las escalas es la adaptación a nuestra población y en algunos casos la sobreestimación del riesgo coronario en poblaciones de menor riesgo.

Pocos estudios longitudinales han evaluado la asociación de la resistencia a la insulina con el riesgo cardiovascular, uno de ellos es el realizado por Yip y Facchini en 1998⁽²⁶⁾, cuya población de estudio se conformó de voluntarios de ambos sexos, sanos, no obesos seguidos por un mínimo de 4 años, dentro de los resultados que observaron fue que 7 de los 8 sujetos que desarrollaron enfermedad cardiovascular durante el periodo de observación se encontraban en el tercil de mayor resistencia a la insulina. Por su parte, Bonora *et al*⁽²⁷⁾, en un estudio prospectivo que tuvo una duración de 4.5 años, reportó una asociación positiva entre la resistencia a la insulina medida por HOMA y las enfermedades cardiovasculares en población diabética adulta indistintamente del género, mediante un análisis de regresión logística múltiple, encontrando que por cada unidad de incremento en el valor de (log)HOMA-IR se asoció con una razón de momios para enfermedad cardiovascular prevalente en la medición basal de 1.31 (95% CI 1.10-1.56, P=0.002) y para enfermedad cardiovascular incidente durante el seguimiento de 1.56 (95% CI 1.14-2.12, P<0.001).

El estudio de cohorte prospectivo de Saely *et al* ⁽²⁸⁾, donde la población de estudio fueron pacientes con angiografía coronaria diabéticos y no diabéticos, mostró que la resistencia a la insulina es un factor independiente de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Mediante una regresión de Cox, con un cociente de riesgos de 1.37 (1.09-1.73);P= 0.007.

En casi todos los estudios realizados (cuadro1) se mide la resistencia a la insulina mediante HOMA (modelo de evaluación de la homeostasis), modelo que probó ser útil tanto para el diagnóstico de la resistencia a la insulina como también para el seguimiento de los pacientes con DM tipo 2 sobre otras técnicas de medición que incluían al Clamp IR, según los resultados del estudio de Katsuki *et al*⁽²⁹⁾

La evidencia epidemiológica sobre la asociación de factores de riesgo y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en poblaciones con diferentes condiciones predisponentes son escasos. 1 Stoney *et al* ⁽³⁰⁾, en un estudio transversal y cuya población de estudio fueron mujeres diabéticas postmenopáusicas, reportó una asociación positiva entre la resistencia a la insulina y el incremento del riesgo cardiovascular, Resultados similares fueron reportados en una muestra de 72 hombres italianosⁱ⁽³¹⁾

Cuadro 1

Título	Revista y autor	Tipo de estudio	Conclusiones.
Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: Current therapeutic approaches	Exp. Clinical cardiology: review 2007. Christos Kalofoutis, Christina Piperi, Anastasios Kalofoutis, Fred Harris, David Phoenix, Jaipaul Singh.	Review	La resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo II y el síndrome metabólico, están ligados intrínsecamente a las enfermedades cardiovasculares, incrementando los niveles de morbi- mortalidad por este padecimiento.
The metabolic syndrome, Insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients	The journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005 Christoph H. Saely, Stefan Aczel, Thomas Marte, Peter Langer, Guenter Hoefle, Heinz Drexel .	Estudio de cohorte prospectivo.	Tanto el síndrome metabólico como la resistencia a la insulina son predictores fuertes e independientes de riesgo vascular entre los pacientes con angiografía coronaria
Homeostasis Model Assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease.	Diabetes care, 2002. Anthony J.G.Hanley, Ken Williams, Michael P.Stern , Steven M. Haffner.	Estudio de cohorte prospectivo	Encontraron una asociación significativa entre HOMA-IR y el riesgo de enfermedad cardiovascular después de ajustar por múltiples covariables
Resistance to insulin-mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease.	Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1998 Jeannie Yip, Francesco S. Facchini, Gerald M. Reaven	Estudio de cohorte prospectivo	Aproximadamente uno de cada 5 sujetos saludables no obesos con cifras elevadas de resistencia a la insulina tuvieron eventos cardiovasculares clínicos serios.
Insulin resistance as a major determinant of increased coronary heart disease risk in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus.	Diabetic medicine 2001. R.M. Stoney, K. O'Dea, K.E.Herbert, G.Dragicevic, G. G. Giles, G. N. Cumpston, J. D. Best.	Estudio de cohorte prospectivo	El incremento de resistencia a la insulina en asociación con dislipidemia parece incrementar el riesgo de enfermedades cardiovasculares en mujeres con diabetes mellitus tipo 2.

Pregunta de investigación.

¿Las mujeres con DM 2 postmenopáusicas con rangos elevados de resistencia a la insulina presentan un mayor riesgo cardiovascular?

Planteamiento del problema.

La DM 2 incluye aproximadamente del 85 al 95% de todos los casos diagnosticados de diabetes ⁽³²⁾, esta reduce de manera importante la calidad y la expectativa de vida de las personas que la padecen y significa un gran desgaste en la economía familiar y de los sistemas de salud.

De acuerdo a datos publicados en el año 2011 por la Asociación Americana de Diabetes respecto a la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de DM, en el año 2004, la enfermedad cardíaca se observó en el 68% de los certificados de defunción entre las personas de 65 años o más y en cuanto a derrame cerebral se observó en el 16% de los certificados de defunción.

Es importante remarcar que los pacientes con diabetes tienen tasas de mortalidad por enfermedades del corazón que son aproximadamente 2 a 4 veces más altas que aquellos sin el diagnóstico de Diabetes, y su riesgo de padecer un accidente cerebrovascular es de 2 a 4 veces mayor.

En el año 2003 la prevalencia mundial de diabetes fue estimada en 5.1% entre las personas de 20 a 79 años, siendo más elevada en países desarrollados. ⁽³²⁾

Esta proyectado que para el año 2025 la prevalencia de diabetes será de 6.3% lo que se traduce a un incremento de 24% comparado con el 2003.

La prevalencia nacional de diabetes en adultos de más de 20 años, fue de 8.6% en hombres y de 9.7% en mujeres ⁽⁶⁾.

Para el estado de Morelos la prevalencia de diabetes tanto en hombres como en mujeres es de 8.2-9.2%. ⁽⁶⁾

En la población femenina con diabetes la tasa de mortalidad se incrementa en 2.6 veces en comparación con mujeres sin el diagnóstico.

La primera causa de muerte en personas con diabetes son las enfermedades cardiovasculares y se presentan con mayor frecuencia en las mujeres después de los 50 años, probablemente asociado con la transición a la menopausia la cual está marcada por cambios en el balance hormonal, incluyendo un rápido descenso de los niveles endógenos de estradiol, conduciendo a un periodo de exceso relativo de andrógenos lo que puede contribuir a un incremento de adiposidad visceral asociándose con resistencia a la insulina⁽³³⁾; cuya influencia como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular esta bien reconocida e incluye la disfunción endotelial y el incremento de la redistribución de la grasa corporal en la población general.

Pocos estudios como el de Stoney RM.*et al* en el 2001⁽³⁰⁾, han investigado factores de riesgo en población susceptible, identificando a la resistencia a la insulina como pieza clave para el incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares en mujeres diabéticas postmenopáusicas, con un grupo de referencia normoglicémico.

Por lo que es de vital importancia la cuantificación de la resistencia a la insulina en este tipo de pacientes y determinar de manera objetiva si el presentar un mayor rango de resistencia a la insulina conduce a tener un riesgo cardiovascular aumentado.

Justificación.

Las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en pacientes con DM son 2 a 4 veces más altas que las de los pacientes sin DM⁽⁷⁾

La transición demográfica ha traído consigo la transición epidemiológica que actualmente presenta un incremento en las enfermedades crónico degenerativas, debido a un aumento en la esperanza de vida. En México se estima que cerca de 11.7 millones de personas tendrán diabetes para el año 2025 lo que nos lleva a un problema urgente de salud pública.⁽³⁴⁾

Actualmente las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en la población femenina en México ⁽¹⁾, siendo más frecuente que cualquier tipo de cáncer, debido probablemente a los cambios ocurridos durante la menopausia.

La resistencia a la insulina ha demostrado ser un factor de riesgo relevante para el desarrollo de Diabetes y enfermedades cardiovasculares, ligado a la presencia de menopausia donde también se observa un incremento de la grasa corporal que condiciona hiperinsulinemia.

El conocer los diversos factores de riesgo que influyen en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, sirve para predecir el riesgo global individual de una manera más exacta, a través de su estratificación cualitativa o cuantitativa, permitiendo realizar acciones principalmente de prevención primaria.

Este estudio se realiza con un análisis secundario de una base de datos de un ensayo clínico realizado durante el año 2008, cuyo objetivo fue evaluar el papel de la vitamina D en la DM tipo 2, con autorización del investigador principal.

Hipótesis:

Las mujeres postmenopáusicas con DM tipo 2 que presentan rangos elevados de resistencia a la insulina, tienen un mayor riesgo cardiovascular.

Objetivos.

General:

Evaluar la asociación entre la resistencia a la insulina y el riesgo cardiovascular en mujeres con DM tipo 2, postmenopáusicas derechohabientes del IMSS.

Específicos:

-Determinar mediante el uso de HOMA-IR el nivel de resistencia a la insulina de la población de estudio.

-Mediante el uso de la escala de Framingham, cuantificar el riesgo cardiovascular de la población de estudio.

-Estimar la asociación del riesgo cardiovascular y la resistencia a la insulina de las mujeres con DM T2 y postmenopausia.

Material y métodos.

Tipo y diseño general del estudio:

Se practicara un análisis secundario de una base de datos obtenida en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, utilizando únicamente los datos de la línea basal; el ensayo clínico se llevo a cabo durante marzo y octubre del 2008; en la unidad de investigación en epidemiología del Instituto Mexicano del Seguro Social en Cuernavaca Mor., cuyo objetivo fue evaluar el papel de la vitamina D en la DM tipo 2.

Variable dependiente:

Riesgo cardiovascular

Variable independiente:

Resistencia a la insulina

Población de estudio:

La población de estudio se conformo por una muestra de 104 mujeres trabajadoras de la salud, retiradas, con DM 2 postmenopáusicas, con un rango de edad entre 45 y 65 años, sin complicaciones de la DM y con índice de masa corporal ≥ 25 ; no se incluyeron en el estudio a las mujeres con historia de enfermedad hepática o renal, con afectación a estos órganos en sus laboratorios, que presentaran enfermedad autoinmune, índice de masa corporal mayor de 40, o cáncer.

Todas las pacientes recibían metformina y ninguna se encontraba bajo tratamiento con insulina.

Se contó con el consentimiento informado escrito de todas las pacientes.

Metodología**Información.**

Al inicio del ensayo cada una de las participantes fue evaluada por un medico, el cual les realizó una exploración física completa y se obtuvo la historia clínica

Mediante una entrevista personal, realizada por un nutriólogo capacitado se obtuvo información de los hábitos dietéticos a través de un cuestionario de frecuencias de consumo de alimentos previamente validado y que comprendía 116 alimentos.

La información sobre las medidas antropométricas (peso, talla, circunferencia de cintura) se obtuvo por personal calificado, la grasa corporal fue medida por DXA

Muestras biológicas.

Al inicio del ensayo, se les tomó una muestra de sangre de la vena cubital a cada una de las participantes después de 12 horas de ayuno. Estas muestras fueron centrifugadas a temperatura ambiente por 20 minutos, las alícuotas de las muestras de suero fueron congeladas consecutivamente y almacenadas a una temperatura de -70°C hasta ser analizadas. La HbA1c fue procesada en las muestras de sangre completas.

Las mediciones de laboratorio fueron realizadas por técnicos laboratoristas, la insulina fue medida mediante inmunoensayo enzimático automatizado, usando un inmunoanализador Tosoh AIA-600; la glucosa, colesterol total HDLc y los triglicéridos fueron medidos mediante ensayo colorimétrico enzimático, usando un espectofotómetro Lambda 40 (Perkin Elmer).

La hemoglobina glucosilada fue medida mediante un ensayo inmuno colorimétrico automatizado en todas las muestras de sangre completas.

Riesgo Cardiovascular.

El riesgo cardiovascular será determinado a través de las nuevas tablas de riesgo de Framingham (Grundy), las cuales calculan un riesgo a 10 años en pacientes entre 30-74 años, las variables utilizadas son las siguientes: edad (30/74), colesterol total (<160/>280) y HDL-colesterol (<35/>60), diabetes (si/no), fumador (si/no), presión arterial sistólica (<120/>160) y diastólica (<80/>100); otorgando un puntaje que va de 0 a >17, con una probabilidad de enfermedad coronaria de 1% a >20%, donde a mayor puntaje, mayor probabilidad de enfermedad coronaria.

Resistencia a la Insulina.

La resistencia a la insulina se determinara empleando el Índice HOMA-IR

La formula que se emplea es HOMA-IR= insulina en ayuno (uU/ml) x glucosa en ayuno (mmol/l) / 22.5.

Calculo de poder.

Se ha realizado el calculo del poder estadístico de nuestro estudio en base a la formula de Pértegas Díaz, S y Pita Fernández,S, ⁽³⁵⁾ para detectar como significativo un riesgo relativo de una magnitud determinada, para un planteamiento unilateral y bilateral.

Test unilateral.

$$p1 = RR \cdot p2$$

$$z_{1-\beta} = \frac{|p1 - p2| \sqrt{n - z} \cdot 1 - \alpha \sqrt{2p(1-p)}}{\sqrt{p1(1-p1) + p2(1-p2)}}$$

Test bilateral

$$p1 = RR \cdot p2$$

$$z_{1-\beta} = \frac{|p_1 - p_2| \sqrt{n - z} \cdot 1 - \alpha/2 \cdot \sqrt{2p(1-p)}}{\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}$$

Cuadro 2

P1	P2	RR	Nivel de confianza	Poder unilateral	Poder bilateral	N=104
34%	10%	2.0	95%	99.59%	98.98%	
34%	15%	3.0	95%	94.29%	89.56%	
34%	15%	4.0	95%	94.29%	89.56%	

*P1= Proporción de expuestos que desarrollan la enfermedad.

P2= Proporción de no expuestos que desarrollan la enfermedad.

Operacionalización de las variables.

Cuadro 3

NOMBRE	DEFINICIÓN	CONSTITUCIÓN		CATEGORÍAS
EVENTO DE INTERES.				
Riesgo Cardiovascular	Probabilidad de padecer un evento cardiovascular en un periodo de tiempo. (10 años)	Presión arterial sistólica.	<120/>160	Continua.
		HDL-c.	<35/>60	
		Presión arterial diastólica.	<80/>100	
		Diabetes.	si/no	
		Fumador.	Si/no	
		Edad.	30-74	
		colesterol total	<160/>280	
EXPOSICIÓN.				
Resistencia a la insulina	Baja en la captación y utilización de la glucosa por tejidos diana.	HOMA basal: insulina en ayuno x glucosa en ayuno/22.5		Continua.

NOMBRE	DEFINICION	CONSTITUCIÓN	CATEGORIAS
COVARIABLES			
Escolaridad	Nivel de estudios realizados.	Primaria, secundaria, preparatoria, licenciatura, posgrado	Categórica
IMC	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.	Peso/talla ²	Continua
Circunferencia de cintura	Mide la concentración de grasa en la zona abdominal	86-141	Continua
Masa grasa basal	Estima grasa corporal	% de masa grasa	Continua
Actividad física	Realiza actividad física.	Si/no	Categórica
Albumina	Proteína sintetizada en el hígado	3.5-5.0 g/dl	Continua
Triglicéridos.	Lípidos formados por una molécula de glicerol.	150-200 mg/dl	Continua

Aspectos éticos:

Este estudio cuenta con la autorización del investigador principal y con el consentimiento informado escrito de las participantes; el estudio fue aprobado por el comité de ética, de bioseguridad y de investigación del Instituto Nacional de Salud Pública de México y del Instituto Mexicano del Seguro Social de Cuernavaca Mor. México.

Análisis estadístico:

En este estudio nos basaremos en las tablas de riesgo de Framingham por categorías, Grundy a 10 años, que considera la Diabetes como glucosa basal $>126\text{mg/dl}$, y que realiza un cálculo del riesgo de presentar eventos duros, que incluyen angina inestable, IAM, y muerte coronaria; evalúa la edad, colesterol total, colesterol HDL, la condición de fumador, la DM, la presión arterial sistólica y diastólica.

Se realizará un estudio descriptivo de todas las variables cuantitativas (Riesgo cardiovascular, Resistencia a la insulina, Índice de Masa Corporal, Circunferencia de cintura, masa grasa basal, albumina, triglicéridos) mediante medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (Desviación Estándar, percentiles).

En variables cualitativas (Escolaridad y Actividad física) se estimaran proporciones; se realizara además un análisis bivariado enfrentando a cada una de las variables con la variable dependiente .

Mediante la técnica estadística de regresión lineal múltiple, se evaluará la asociación de la resistencia a la Insulina con el riesgo cardiovascular, ajustando por las variables predictoras que en el análisis bivariado muestren significancia estadística, así como variables que biológicamente y en estudios previos han mostrado ser confusoras.

El análisis se realizará con el paquete estadístico STATA versión 11.

Bibliografía:

1. INEGI. Estadísticas de mortalidad en mujeres 2009.
2. Alberto Barceló, Cristian Aedo, Swapnil Rajpathak, Sylvia Robles, The cost of diabetes in latin America and the Caribbean, Bulletin of the World Health Organization, 2003, 81 (1)
3. Rodríguez Bolaños RA, Reynales Shigematsu LM, Jiménez Ruíz JA, Juárez Márquez SA, Hernández Ávila M. Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo. Rev Panam Salud Publica. 2010; 28(6): 412–20.
4. Inge A. M. Van den Oever, Hennie G. Raterman, Mike T. Nurmohamed, and Suat Simsek. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Apoptosis in Diabetes Mellitus. Hindawi Publishing Corporation, Mediators of Inflammation; volume 2010, 15 pages.
5. IDF, Diabetes atlas 4ª edición, International Diabetes Federation
6. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2012)
7. C. Kalofoutis, C Piperi, A Kalofoutis, F Harris, D Phoenix, J Singh. Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: Current therapeutic approaches. Exp Clin Cardiol 2007; 12 (1): 17-28.
8. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia 2001; 44 (Suppl 2):S14-21
9. Cuende J.I. Hipertensión y riesgo cardiovascular. Elsevier, Hipertensión 2011; 28:121-5.-vol. 28 num 04.
10. Henry R. Black, Cardiovascular risk factors, How to lower your risk of heart disease, chapter 3.
11. José Sabán Ruiz. Control global del riesgo cardiometabólico. 2009;38.
12. Guía Española de Hipertensión Arterial, Estratificación y valoración del riesgo cardiovascular, Hipertensión 2005, capítulo III, 22 supl 2: 9-15.
13. A. Álvarez Cosmea. Las tablas de riesgo cardiovascular. Una revisión crítica. Medifam 2001; 11:122-139.
14. Hipertensión arterial sistémica (HAS), Boletín de practica medica efectiva, Secretaria de salud, INSP, Octubre 2006.
15. David Faeh, Julita William, Patrick Yerly, Fred Paccaud and Pascal Bovet, Diabetes and prediabetes are associated with cardiovascular risk factors and carotid/femoral intima media thickness independently of markers of insulin resistance and adiposity, Cardiovascular Diabetology, 2007, 6:3
16. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. Eur J Clin Invest. 2002 Jun;32 Suppl 3:14-23.
17. Lee W. L., Cheung A. M., Cape D., Zinman B. Impact of Diabetes on Coronary Artery Disease in Women and Men: A Meta-analysis of Prospective Studies. Diabetes Care. 2000;23(7):962–68.

18. Karen A. Matthews, Ph. D., Sybil L. Crawford, Ph. D., Claudia U. Chae, M. D., Susan A. Everson-Rose, Ph. D, Mary Fran Sowers, Ph. D., Kim Sutton-Tyrrell, Ph. D. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition?. *J Am Coll Cardiol.* 2009. 2
19. Gast GC, Pop VJ, *et al.* Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease menopause 2011 Feb, 18(2); 146-151.
20. Ranganath Muniyappa, Sihoon Lee, Hui Chen and Michael J. Quon, Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294: E15-E26, 2008.
21. Simon Schenk, Maziyar Saberi, and Jerrold M. Olefsky, Insulin sensitivity: Modulation by nutrients and inflammation, *The journal of clinical investigation*, volume 118, number 9, September 2008.
22. A. Perez, A. Wagner, R. Corcoy, Resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular, *Cardiovascular risk factors*, vol. 10, No. 5, octubre 2001.
23. Tara M. Wallace, Jonathan C. Levy, David R. Matthews, Use and abuse of HOMA modeling, *Diabetes care*, volume 27, number 6, june 2004.
24. Alireza Esthegamati, Haleh Ashraf, Omid Khalilzadeh, Ali Zandieh *et al.* Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007), *Nutrition and metabolism* 2010, 7:26.
25. www.framinghamheartstudy.org/about/spanish.html.
26. Jeannie Yip, Francesco S. Facchini, and Gerald M. Reaven, Resistance to insulin-mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease, *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1998, volume 83, No. 8.
27. Enzo Bonora, Gianni Formentini, *et al.* Homa- Estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects, *Diabetes care*, volume 25, number 7, july 2002.
28. Saely *et al.* The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in Diabetic and Nondiabetic patients, *The journal of clinical Endocrinology and Metabolism*, October 2005, 90 (10): 5698-5703.
29. Akira Katsuki, MD, Yasuhiro Sumida, MD, Esteban C. Gabazza, MD, Shuichi Murashima, MD, Masahiko Furuta, MD, Rika Araki-Sasaki, MD, Yasuko Hori, MD, Yutaka Yano, MD and Yukihiko Adachi, MD. Homeostasis Model Assessment Is a Reliable Indicator of Insulin Resistance During Follow-up of Patients With Type 2 Diabetes: *Diabetes Care* February 2001 vol. 24 no. 2 362-365.
30. R. M. Stoney, K. O'Dea, K. E. Herbert, G. Dragicevic, G.G. Giles, G. N. Cumpston and J.D. Best, Insulin resistance as a major determinant of increased coronary heart disease risk in postmenopausal women with type 2 Diabetes Mellitus, *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 18, 476-482.
31. Inchiostro S, Bertoli G, Zanette G, Donadon V. Evidence of higher insulin resistance in NIDDM patients with ischaemic heart disease. ¹ *Diabetologia*. 1994 Jun;37(6):597-603.

32. K. M. Venkat, Narayan, Ping Zhang, Alka M. Kanaya, and others. Diabetes: The pandemic and potential solutions, Disease Control Priorities in Developing Countries, chapter 30, 591-603.
 33. Mariko Kalish, Elizabeth Barrett-Connor, Gail A. Laughlin and Barbara I. Gulanski, Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal estrogen/progestin intervention trial, The journal of clinical Endocrinology and Metabolism, april 2003, 88 (4): 1646-1652.
 34. Aguilar-salinas, *et al.* Characteristics of patients with tipe 2 diabetes in México, Diabetes care, volume 26, number 7, July 2003.
 35. Pértegas Díaz, S, Pita Fernández S., Calculo del poder estadístico de un estudio, www.fisterra.com, 2003.
-