UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA ACADÉMICO DE MEDICINA

**Asociación entre el porcentaje de grasa corporal y la
resistencia a la insulina en adultos con Índice de Masa
Corporal menor a 25 kg/m² en una clínica privada de
Lima**

TESIS

Para optar el título profesional de Médico cirujano

AUTORES:

Zegarra Lizana, Paolo André (0000-0003-2235-0231)

Ramos Orosco, Elizabeth Jeanette (0000-0001-9118-6127)

ASESOR DE TESIS

Benites Zapata, Vicente Aleixandre (0000-0002-9158-1108)

Lima, 21 de Octubre del 2019

A nuestros maestros

A nuestros padres

A Dios

Agradecimientos

La medicina ha sido para nosotros un punto de partida constante; hoy, queremos contribuir a ella.

Por las veces en las que hemos fallado y hemos tenido la obligación de levantarnos.

Agradecemos a Dios y a nuestras familias, que han sabido darnos soporte y constancia.

A todas aquellas personas que han apoyado en la realización de este trabajo, por los aportes y críticas que han contribuido en la constante mejora.

GLOSARIO

%GC: Porcentaje de grasa corporal

BIA: Bioimpedancia

IMC: Índice de masa corporal

IC: Intervalo de confianza

DEXA: Absorciometría de rayos X de energía dual

T3L: Triyodotironina libre

T4L: Tiroxina libre

HOMA-IR: Modelo de valoración de homeostasis de resistencia de insulina

RI: Resistencia a la insulina

OPN: Obesos con peso normal

ICP: Intervención coronaria percutánea

SOP: Síndrome de ovario poliquístico

RP: Razón de prevalencias

DE: Desviación estándar

TSH: Hormona estimulante de tiroides

UPC: Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas

Resumen

Objetivo:

Evaluar la asociación entre porcentaje de grasa corporal (%GC) elevada y la prevalencia de resistencia a la insulina (RI) en población adulta con Índice de masa corporal (IMC) en rango normal.

Metodología:

Realizamos un estudio transversal analítico. Los participantes se atendieron de forma ambulatoria entre los años 2012 y 2016 en una clínica privada en Lima Perú, entre 18 y 60 años con IMC entre 19 y 24,9 kg/m². Definimos %GC elevado si el valor era mayor de 25% en varones y 30% en mujeres; y RI con el punto de corte de HOMA-RI en el percentil 75. Realizamos un modelo lineal generalizado de la familia de Poisson (crudo y ajustado) con errores estándares robustos para evaluar la asociación entre %GC y RI. Reportamos como medida de asociación la razón de prevalencias (RP) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95%.

Resultados:

Incluimos 284 participantes, el promedio de edad fue $33,77 \pm 10,86$ (DE) años y el porcentaje de mujeres fue 88,1%. La prevalencia de %GC elevado fue 71,13% y la prevalencia de RI fue 25%. Encontramos asociación entre el %GC y RI (RP= 3,172; IC 95% 1,456 - 6,907).

Conclusiones:

El porcentaje de grasa corporal parece ser un buen indicador de RI en poblaciones con IMC normal y sin comorbilidades endocrinológicas. Se recomiendan estudios prospectivos longitudinales para corroborar nuestros hallazgos.

Palabras clave:

Resistencia a la insulina, Distribución de la Grasa Corporal, impedancia eléctrica.

Abstract

Aim:

To evaluate the association between elevated body fat percent (BF%) and the prevalence of insulin resistance (IR) in the adult population with body mass index (BMI) in the normal values.

Methods:

We carry out an analytical cross-sectional study. The participants attended outpatient from 2012 to 2016 in a private clinic in Lima-Peru between 18 and 60 years with a BMI between 19 and 24.9 kg/m². We defined elevated BF% if the values were greater than 25% in men and 30% in women and IR with a cut-off point of HOMA-IR based in the 75th percentile. We performed a generalized linear model from family Poisson (crude and adjusted) with robust standard errors to evaluate the association between %GC and thy RI. We reported as association measure the prevalence ratio (PR) with their respective 95% confidence intervals (CI).

Results:

We included 284 participants, the average age was 33.77 ± 10.86 (SD) years and the percentage of women was 88.1%. The prevalence of elevated %GC was 71.13% and the prevalence of RI was 25%. We found an association between the elevated BF% and IR, (PR = 3.172; CI 95% 1.456 – 6.907).

Conclusions:

Body fat percentage seems to be a good indicator of IR in patients with normal BMI and without endocrine comorbidities. Longitudinal prospective studies are recommended to corroborate our findings.

Key words:

Insulin resistance, body fat distribution, electrical impedance

Tabla de contenidos

Tabla de contenidos	9
Índice de tablas	10
Índice de figuras	11
Capítulo 1: Introducción	13
Capítulo 2: Objetivos.....	14
Capítulo 3: Materiales y Métodos	16
Capítulo 4: Resultados.....	19
Capítulo 5 : Discusión	22
Capítulo 6 : Conclusiones.....	26
Referencias bibliográficas	27
ANEXOS.....	35

Índice de tablas

Tabla 1: Características de la población de estudio en base a grasa corporal	30
Tabla 2: Características de la población de estudio en base a la resistencia a la insulina.....	30
Tabla 3. Modelo de regresión de Poisson cruda y ajustada para valorar la asociación entre grasa corporal elevada y resistencia a la insulina	32

Índice de figuras

Figura 1: Flujograma del proceso de inclusión de adultos de la base de datos 2012 – 2016 en el análisis del estudio.	33
Figura 2: Correlación entre porcentaje de grasa corporal y logaritmo de valores de HOMA-RI	34

Capítulo 1: Introducción

En los últimos años, la tasa de obesidad ha aumentado la morbimortalidad global, y una de las posibles razones de ello es la resistencia a la insulina (RI), un estado donde el organismo no responde de forma adecuada a la insulina circulante ¹. Esta condición se ha asociado a apnea obstructiva del sueño ², síndrome de ovario poliquístico (SOP) ³, depósitos de tejido graso ⁴, nefropatía inducida por contraste en intervención coronaria percutánea (ICP) ⁵, agresividad de carcinoma ductal pancreático ⁶, cáncer de mama en posmenopáusicas ⁷ y cáncer de endometrio ⁸. La prevalencia de RI varía de acuerdo a las poblaciones de estudio; donde los afroamericanos, latinos y mexicanos americanos representan la mayoría de casos ^{9, 10}. Un grupo de población que se ha estudiado en los últimos años son los obesos con peso normal (OPN), que son aquellos con índice de masa corporal (IMC) está en valores normales pero el porcentaje de grasa corporal (%GC) está elevado ¹¹. En estas personas, el riesgo que tienen es semejante al de la categoría de Obesidad del IMC. En los últimos años, instrumentos como la bioimpedancia (BIA) permiten una medición rápida y práctica de %GC, lo que permite un diagnóstico temprano de forma ambulatoria ¹². En el Perú, la prevalencia de obesidad no es diferente al resto del mundo, lo cual obliga a los médicos establecer medidas de prevención en la práctica clínica diaria, que incluye diagnóstico temprano en poblaciones de alto riesgo. Posiblemente, los OPN son un grupo de alto riesgo con poca atención de investigación en el país. Así, se desconoce la relación de ellos con RI, una condición que agrava las consecuencias de la obesidad y puede ser desencadenada por la misma; y puede requerir una intervención. Por ello, el propósito de este estudio es evaluar la asociación entre aquellos con %GC elevado y la presencia de RI en una población peruana con IMC en rangos normales.

Capítulo 2: Objetivos

OBJETIVO GENERAL

- Valorar la asociación entre el porcentaje de grasa corporal y la resistencia a la insulina en adultos con Índice de masa corporal menores a 25 Kg/m^2 en una clínica privada de Lima

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la resistencia a la insulina basando los criterios de Modelo de valoración de homeostasis (HOMA-RI).
- Identificar la fuerza de asociación entre el porcentaje de grasa corporal y la resistencia a la insulina ajustado por factores explicativos.

Capítulo 3: Materiales y Métodos

Realizamos un análisis a partir de una base de datos secundaria utilizando un diseño transversal analítico. Benites-Zapata et al¹³ usaron la data recibida en un estudio que encontró una asociación entre hormonas tiroideas y RI en una población de individuos sanos. Los datos recopilados de manera primaria incluyeron a adultos de consulta ambulatoria durante los años 2012-2014 que acudieron al Instituto Médico Metabólico (IMM) en Lima – Perú. Se excluyeron a gestantes, adultos con consumo de corticoides durante los últimos 3 meses o aquellos con datos duplicados, aberrantes o ausentes; comprobados con las historias clínicas en físico. Con los criterios de elegibilidad de este estudio se alcanzaron un total de 600 participantes.

En este estudio se añadieron a la base de datos participantes que acudieron entre los años 2014 -2016 con los mismos criterios de elegibilidad, lo que llevó a un total de 2047 participantes. Incluimos adultos entre 18 a 60 años con IMC entre 19 kg/m² y 24.9 kg/m², cuyos datos fueron recolectados mediante una estrategia de muestreo no probabilístico por conveniencia. Además, excluimos aquellos con antecedentes de endocrinopatías, glucemia en ayunas mayor a 126 mg/dl y aquellos con valores de hormonas tiroideas en rangos distintos a los normales para Triyodotironina (T3L): 2.3-4.2 pg/mL; Tiroxina (T4L): 0.89-1.76 ng/dL; Hormona estimulante de tiroides (TSH): 0.40-5.0 uU/mL.

Además, el presente trabajo contó con códigos de identificación en la base de datos para mantener la confidencialidad de la información. Así mismo, el protocolo fue aceptado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC). (Anexo 1).

Luego de aplicar los criterios de elegibilidad quedamos con 284 participantes para el análisis (Figura 1). Para el cálculo del poder estadístico, asumimos una relación expuesto/no expuesto de 0,5, una prevalencia de 30% de RI en aquellos con %GC elevado. Entonces, con el número de participantes alcanzados y un intervalo de confianza de 95%, tenemos una potencia estadística de 80% para calcular relación de prevalencia por encima de 2.

Nuestra variable resultado principal fue la RI, la cual se consideró presente si su valor calculado de Modelo de Valoración de Homeostasis (HOMA) - RI (Glucosa en ayunas

x Insulina en ayunas / 405) se encontraba superior al percentil 75 de la población, siendo categórica dicotómica de escala nominal¹⁴. En este estudio, el punto de corte para HOMA-RI fue de 2,32.

Nuestra variable de exposición principal fue el porcentaje de grasa corporal (%GC), la cual se consideró elevado si en varones era $\geq 25\%$ o en mujeres $\geq 30\%$ ¹⁵ (especificidad 93-100%, sensibilidad 34-48,7%]. Este valor se encontró disponible en la base de datos recibida y fue medido durante la consulta ambulatoria a partir del dispositivo portátil tetrapolar de ocho electrodos de frecuencia múltiple, InBody 270 Body Composition Analyzer,

Entre las variables confusoras consideramos al sexo, edad (años) y el IMC (kg/m²). Para evitar la colinealidad entre la T3L y T4L, se incluyó al ratio T3L/T4L en su lugar. Realizamos el análisis estadístico con el programa STATA versión 14.0. Para la descripción, las proporciones resumieron las variables cualitativas, mientras que el promedio y desviación estándar representaron las variables cuantitativas. Para la comparación entre variables categóricas se realizó la prueba de Chi², y para la comparación entre variables numéricas se aplicaron las pruebas de T Student y de Wilcoxon de acuerdo a la distribución de las variables. Se evaluó una regresión lineal descriptiva entre el %GC y el valor numérico de HOMA-RI con una correlación de Pearson y un gráfico de puntos. Además, realizamos un modelo lineal generalizado multivariado de la familia de Poisson (crudo y ajustado) con varianza robusta. Las variables a priori que ingresaron al modelo ajustado fueron edad, sexo y el ratio T3L/T4L^{13, 16} y se decidieron en base a una revisión de la literatura. La medida de asociación se presentó como razón de prevalencias (RP), con su respectivo intervalo de confianza (IC) de 95%.

Capítulo 4: Resultados

De un total de 2047 pacientes durante el periodo de estudio (2012 - 2016), excluimos 1763 participantes por presentar valores de IMC, edad, T3L, T4L, TSH y Glucosa en ayunas fuera de los rangos descritos en los criterios de selección. Además, se decidió excluir a dos pacientes que no tenían registro de insulina en ayunas. Así, consideremos para el análisis final a 284 participantes (Figura 1).

El promedio de edad de los participantes fue de $33,77 \pm 10,86$ años, 254(88.1%) fueron mujeres y el promedio de IMC fue $22,48 \text{ kg/m}^2 \pm 1,58 \text{ kg/m}^2$. En la población con %GC elevado, se observa una mayor proporción de mujeres (97,5%; $p < 0,001$) y un promedio de IMC mayor ($22,8 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,001$) que aquellos con %GC normal. Las pruebas de hormonas tiroideas obtuvieron medias de $2,33 \text{ } \mu\text{U/mL}$ para TSH y $2,61$ para el ratio T3L/T4L y no tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio (Tabla 1). La prevalencia de RI fue 25% ($n=71$) y la prevalencia de %GC elevada fue 71,1% ($n=202$). Fue mayor la prevalencia de RI en mujeres que en hombres (27,38% vs 6,25%), y el promedio de IMC fue mayor en el grupo con RI, ambas características fueron estadísticamente distintas en ambos grupos de estudio ($p < 0,01$) (Tabla 2). La correlación entre %GC y el logaritmo de HOMA-RI fue positiva y débil ($r = 0,28$, $p < 0,001$) (Figura 2).

La prevalencia de RI fue 31,68% y 8,5% en aquellos con %GC elevada y normal, respectivamente. En el modelo de análisis crudo, observamos que participantes con %GC elevada aumenta en 3,71 veces la prevalencia de RI en comparación con los participantes con %GC normal (RP= 3,711; IC95% 1,774 – 7,765). En el análisis ajustado por edad (años) y sexo, la asociación conservó su significancia estadística (RP= 3,172; IC 95% 1,456 - 6,907). En el análisis ajustado, cuando se añadió el ratio T3L/T4L al modelo de ajuste previo, los participantes con %GC elevada incrementan en 3,6 veces la prevalencia de RI (RP= 3,558; IC95% 1,674 - 7,559). Finalmente, se calculó que los participantes %GC elevada tienen 2,73 veces la prevalencia de RI con respecto a los que poseen %GC normal, ajustado por edad, sexo, ratio T3L/T4L y IMC (RP= 2,732; IC95% 1,201 – 6,212). La tabla 3 muestra los modelos de regresión de

Poisson

crudo

y

ajustado.

Capítulo 5 : Discusión

Encontramos asociación entre el porcentaje de grasa corporal y la resistencia a la insulina en adultos con IMC en rangos normales. Así, en este grupo, la prevalencia de RI incrementa en aquellos que poseen grasa corporal elevada con respecto a aquellos en valores normales. Esta relación se comporta de manera independiente al valor numérico del IMC, hormonas tiroideas, edad y sexo.

La asociación entre el %GC y RI se ha reportado en algunos estudios previos. En un estudio desarrollado en Brasil, Madeira et al, consideró como elevada al valor de %GC >23.1% en hombres y >33.3% en mujeres, en una población de adultos entre 23 -25 años con IMC normal. Ellos encontraron que los que cumplen con esta definición tienen más puntos de HOMA-RI que aquellos que no la cumplen ¹⁷. Así mismo, Martínez encontró que a medida que incrementan los niveles de IMC aumentaban los niveles de HOMA-RI de manera significativa. La prevalencia de RI era 45% mayor en el grupo de adultos con IMC normal con %GC elevado comparado a los que tenían IMC normal con %GC normal, ajustado por variables confusoras como edad, sexo, raza y actividad física ¹⁸. Por lo tanto, la clasificación por %GC aparenta ser un mejor indicador de adiposidad dentro de este grupo aparentemente “normal” nutricionalmente según IMC. De la misma manera, en poblaciones como mujeres con síndrome de ovario poliquístico y geriátricos se han encontrado resultados similares a los encontrados en este estudio ^{19,20}.

Nuestro estudio prefirió utilizar la medida de porcentaje de grasa corporal ya que diversos estudios avalan la importancia para facilitar su uso en la práctica clínica. Existe aún controversia ya que diversos estudios han planteado que el tejido adiposo intraabdominal (visceral) podría ser de mayor utilidad para valorar el desarrollo de RI. Sin embargo, consideramos que solo una pequeña proporción del total de %GC es representada por la grasa visceral (15% aproximadamente). La relación entre los depósitos de grasa y la RI podrían explicarse por la disminución de la actividad de los transportadores GLUT4 y, a su vez, la reducción en el consumo de glucosa ²¹.

Dentro de la relación entre el %GC y la RI en poblaciones con IMC dentro de rangos normales, Yaghootkar et al encontraron genes como el RIS1, GRB14, ARL15, FAM13A, LYPLAL1, PEPD, PDGFC, RSPO3, PPARG, TET2 y ANKRD55 que

podrían estar relacionados a esta condición en la que la herencia familiar y el fenotipo “sutilmente lipodistrófico” podrían condicionar al desarrollo de RI a pesar de tener un IMC normal ²². A pesar de que se necesitan aún más estudios que corroboren nuestra investigación existen diversos trabajos que podrían explicar nuestros hallazgos. Existen varios métodos para medir adiposidad que no son invasivos. Un estudio en niños evaluó la correlación entre varias de esas medidas y encontró que IMC, suma de pliegues, circunferencias corporales y BIA se correlacionan adecuadamente con la masa grasa hallada con absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Así mismo, recomiendan que cuando no es práctico, se puede emplear IMC y pliegues ²³.

Sin embargo, al emplear la clasificación de IMC no se clasifica a sujetos con %GC elevada en el grupo de obesidad, por lo que se sugiere que para una mejor categorización debería de emplearse %GC ²⁴. En una localidad de Colombia se observó correlación entre BIA y DEXA, pero se tiene en cuenta que el %GC puede ser no estimado adecuadamente con BIA ²⁵. Así, en otras comparaciones de medidas se halló que el %GC medida con BIA sobre estima a la hallada con DEXA en valores de IMC por encima de 30, mientras que la medición de pliegues con Caliper lo infraestima en todos los grupos de IMC. Así, en los no obesos, la medición de DEXA y BIA no mostraron diferencia ²⁶. Por lo tanto, al considerar las ventajas del BIA que incluyen ser no invasivo, seguro, rápido, de bajo costo, portable, fácil de usar, y tiene buena consistencia en mediciones repetidas ²⁷, se decidió emplear este método para medir la asociación entre las variables del estudio. De acuerdo a nuestros hallazgos y la evidencia revisada en estudios previos, se recomienda evaluar el %GC en la práctica clínica diaria, y su empleo en el tamizaje de RI en poblaciones con factores de riesgo hereditarios o de estilos de vida que los puedan predisponer al desarrollo de síndrome metabólico, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Esta labor de salud pública puede realizarse con campañas de salud con el uso de BIA. Así, consideramos que la búsqueda de RI puede llevarse a cabo en más grupos poblacionales para iniciar una labor preventiva a edades más tempranas en beneficio del país. Sin embargo, el %GC debe ser complementado con otros indicadores que muestren la relación con RI en población con IMC normal, como la relación cintura cadera, ratio Triglicéridos/HDL e índices de glucosa y triglicéridos. La principal fortaleza del presente estudio es que es un campo en estudio el cual puede contribuir ampliamente a otras investigaciones en torno al %GC y la RI. Así, aquellos con IMC normal pero con %GC elevada tendrían el mismo riesgo de presentar RI que

aquellos con IMC elevado ³¹. Este estudio presenta ciertas limitaciones. Las variables principales no fueron medidas con el Gold Standard respectivo. La RI no se midió con clampaje hiperinsulinémico-euglicémico, pero el HOMA-RI tiene una buena correlación con esta medición. Para adiposidad se empleó la bioimpedancia, que cuenta con una sensibilidad entre 34% y 48,7%; y una especificidad de entre 93% y 100% ¹⁵; esto pudo repercutir como sesgo de medición en el estudio al incrementarse el número de falsos negativos y disminuirse los verdaderos positivos. Por otro lado, el punto de corte para RI empleado no es el de una población hispana. En nuestro país, estudios de RI se basan en diferentes puntos de corte de HOMA RI, como se ejemplifica por Calderón et al ³². Además, presentan los valores de 80 personas del Laboratorio de Endocrinología de la Universidad Peruana Cayetana Heredia (UPCH), agrupadas por IMC. Sin embargo, no se describe un consenso de punto de corte para algún subgrupo adulto mostrado. Por ello, se decidió emplear lo encontrado por Shashaj B et al, basado en un estudio en Italia validado estadísticamente en población joven caucásica normo pesa¹⁴. El tipo de estudio transversal empleado no permite identificar causalidad entre variables, y debido al muestreo no probabilístico en una sola sede las prevalencias empleadas no pueden extrapolarse a la realidad del Perú. No obstante, la asociación encontrada si tiene validez interna, ya que el número de participantes incluidos ha permitido modelar una regresión multivariada ajustada por confusores potenciales. En este punto, al realizarse este estudio a partir de una base secundaria, no se cuentan con otras variables que pudieran haberse incluido al estudio. Entre ellos, están otros parámetros para medir adiposidad como perímetro abdominal o pliegues cutáneos, y variables como nivel socioeconómico y la actividad física; que pueden emplearse en investigaciones futuras ³³.

Capítulo 6 : Conclusiones.

Nuestro estudio muestra una asociación entre %GC elevada y RI en una población adulta aparentemente saludable sin evidencia de enfermedades metabólicas y con IMC normal. Se necesitan de estudios prospectivos a largo plazo para valorar el rol de medición de %GC en la detección temprana de RI con métodos de mayor sensibilidad.

Referencias bibliográficas

1. Thota P, Perez-Lopez FR, Benites-Zapata VA, Pasupuleti V, Hernandez AV. Obesity-related insulin resistance in adolescents: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(3):179-184.
2. Iftikhar I, Hoyos C, Phillips C, Magalang U. Meta-analyses of the Association of Sleep Apnea with Insulin Resistance, and the Effects of CPAP on HOMA-RI, Adiponectin, and Visceral Adipose Fat. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(4):475-85
3. Behboudi-Gandevani S, Ramezani F, Rostami M, Farahmand M, Bahri M, Noroozzadeh M, et al. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(5):343-53.
4. Zhang M, Hu T, Zhang S, Zhou L. Associations of Different Adipose Tissue Depots with Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Sci Rep*. 2015;5:18495.
5. Li Y, Liu Y, Shi D, Yang L, Liang J, Zhou Y. Insulin Resistance Increases the Risk of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Elective Coronary Intervention. *Angiology*. 2016; 67(2):139-45.
6. Dugnani E, Balzano G, Pasquale V, Scavini M, Aleotti F, Liberati D, et al. Insulin resistance is associated with the aggressiveness of pancreatic ductal carcinoma. *Acta Diabetol* 2016 Dec;53(6):945-956.
7. Nam S, Park S, Park Hs, Kim S, Kim JY, Kim S. Association Between Insulin Resistance and Luminal B Subtype Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Medicina (Baltimore)*. 2016;95(9):e2825.
8. Hernandez AV, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Perez-Lopez FR. Insulin resistance and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015; 51 (18): 2747-58.
9. Hasson B, Apovian C, Istfan N. Racial/Ethnic Differences in Insulin Resistance and Beta Cell Function: Relationship to Racial Disparities in Type 2 Diabetes among African Americans versus Caucasians. *Curr Obes Rep*. 2015;4(2):241-9.
10. Moy F, Loh D. Cardiometabolic risks profile of normal weight obese and multi-ethnic women in a developing country. *Maturitas*. 2015 Jul;81(3):389-93.
11. Jean N, Somers V, Sochor O, Medina-Inojosa J, Llano E, Lopez-Jimenez F. Normal-weight obesity: implications for cardiovascular health. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(12):464.
12. Li YC, Li IC, Lin WY, Liu CS, Hsu HS, Lee CC, et al. Percentage of body fat assessment using bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry in a weight loss program for obese or overweight Chinese adults. *PLoS One*. 2013;8(4):e58272.
13. Benites V, Urrunaga D, Torres C, Prado C, Guarnizo M, Lázaro H. Is free triiodothyronine important in the development of insulin resistance in healthy people? *Diabetes Metab Syndr*. 2017; Suppl 2: S663-67.

14. Shashaj, B., Luciano, R., Contoli, B. Morino G, Spreghini M, Rustico C. References ranges of HOMA-RI in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol* (2016) 53: 251-260.
15. Okorodudu Do, Jumeau MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, Lopez-Jimenez F. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*. 2010; 34: 791-99.
16. Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, Monada-Mapelli E, Aguirre LG, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palacios S, et al. High free triiodothyronine and free-triiodothyronine-to-free-thyroxine ratio levels are associated with metabolic syndrome in a euthyroid population. *Diabetes Metab Syndr*. 2017. pii: S1871-4021(17)30373-9.
17. Madeira F, Silva a, Veloso h, Goldani m, Kac g, Cardoso v, Bettiol h, Barbieri. Normal Weight Obesity Is Associated with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Young Adults from a Middle-Income Country. *PLoS One*. 2013;8 (3):e60673
18. Martínez K, Tucker L, Bailey B, LeCheminant J. Expanded normal weight obesity and insulin resistance in US adults of the National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Diabetes Research*; 2017, 9502643.19.
19. Tosi F, Di Sarra D, Kaufman J, Bonin C, Moretta R, Bonora E, et al. Total body fat and central fat mass independently predict insulin resistance but not hyperandrogenemia in women with Polycystic ovary. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (2): 661-9.
20. Dwimartutie N, Setiati S, Oemardi M. The correlation between body fat distribution and insulin resistance in elderly. *Act Med Indones-Indones J Intern Med*, 2010 42(2): 66-73
21. Patel P, Abate N. Body Fat Distribution and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2013; 5:2019-2027
22. Yaghootkar H. Scott R. White C. Zhang W. Speliotes E. Munroe P. et al. Genetic evidence for a normal-weight “metabolically obese” phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014; 63 (12):4369-77.
23. Boeke C, Oken E, Kleinman K, Rifas S, Taveras E, Gillman M. Correlations among adiposity measures in school-aged children. *BMC Pediatrics*, 2013; 13 (99): 1-8.
24. Syeda S, Rehman R, Chaudhry. Body mass index or body fat! Which is a better obesity scale for Pakistani population? *J Pak Med Assoc*, 2014; 64 (11): 1225-8.
25. Ramírez R, Tordecilla A, Correa J, Gonzáez K, González E, Reynando H, et al. Validation of multi-frequency bioelectrical impedance analysis versus dual-energy X-ray absorptimetry to measure body fat percentage in overweight/ obeses Colombian adults. *American Journal of Human Biology*, 2017: 1-6.
26. Vetrovska R, Vilikus Z, Klaschka J, Stranska Z, Svacina S, Svobodova S, et al. Does impedance measure a functional state of the body fat?. *Physiol Res*. 2014;63 Suppl 2:S309-20.
27. Bera TK. Bioelectrical Impedance Methods for Noninvasive Health Monitoring: A Review. *J Med Eng*. 2014;2014:381251

28. Pantoja B, Urrunaga D, Guarnizo M, Lazaro H, Paico S, del Carmen Ranilla V, Benites V. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome Research Group. High triglycerides to HDL- cholesterol ratio is associated with insulin resistance in normal-weight healthy adults. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev* 2019;382-8.
29. Toro C, Urrunaga D, Guarnizo M, Lazaro H, Paico S, Pantoja B. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome Research Group. Triglycerides and glucose index as an insulin resistance marker in a sample of healthy adults. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev* 2019;272-7.
30. Benites V, Toro C, Urrunaga D, Guarnizo M, Lazaro H, Paico S. High waist-to- hip ratio levels are associated with insulin resistance markers in normal- weight women. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev* 2019;636-42.
31. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):426-33
32. Calderón R, Villena J, Manrique H, Garmendia F, Arbañil H, Medina F, et al. *Resistencia a la insulina*. 1ra ed. Lima: Rocca J; 2015.
33. Yang M, Hall S, Piccolo R, Maserejian N, McKinlay J. Do behavioral risk factors for prediabetes and insulin resistance differ across the socioeconomic gradient? Results from a community-based epidemiologic survey. *International Journal of Endocrinology.* 2015; 1-11.

Tabla 1: Características de la población de estudio en base a grasa corporal

Variables	General (n=284)	Elevado (n=202)	Normal (n=82)	Valor p
Edad (años)	33,77 ± 10,86	34,48 ± 10,93	32,04 ± 10,56	0,104
Sexo				<0,001
Masculino	32(11,27)	5(2,58)	27(32,93)	
Femenino	254(88,81)	197(97,5)	55(67,1)	
IMC (kg/m ²)	22,48 ± 1,58	22,82 ± 1,42	21,62 ± 1,63	<0,001
TSH (μU/mL)	2,33 ± 1,06	2,34 ± 1,02	2,32 ± 1,14	0,901
T3L/ T4L ratio	2,61 ± 0,42	2,58 ± 0,42	2,69 ± 0,41	0,06

Datos presentados como promedio ± desviación estándar o frecuencia (porcentaje).
IMC: Índice de masa corporal; TSH: Hormona estimulante de tiroides; T4L: Tiroxina libre; T3L: Triyodotironina libre

Tabla 2: Características de la población de estudio en base a la resistencia a la insulina

Variables	Si (n=71)	No (n= 213)	Valor p
Grasa corporal			p<0,001
Elevada	64(31,68)	138(68,32)	
Normal	7(8,54)	75(91,46)	
Edad (años)	32,97 ± 11,83	34 ± 10,54	0,473
Sexo			0,009
Masculino	2(6,25)	30(93,75)	
Femenino	69(27,38)	183(72,62)	
IMC (kg/m ²)	22,99 ± 1,60	22,30 ± 1,53	0,001
TSH (μU/mL)	2,42 ± 0,95	2,30 ± 1,09	0,429
T3L/ T4L ratio	2,75 ± 0,42	2,57 ± 0,41	0,001

Datos presentados como promedio $\pm$ desviación estándar o frecuencia (porcentaje). IMC: Índice de masa corporal; TSH: Hormona estimulante de tiroides; T4L: Tiroxina libre; T3L: Triyodotironina libre

Tabla 3. Modelo de regresión de Poisson cruda y ajustada para valorar la asociación entre grasa corporal elevada y resistencia a la insulina

Variables	RP crudo [IC 95%]	RP ajustado *[IC 95%]	RP ajustado **[IC 95%]	RP ajustado ***[IC 95%]
Grasa corporal normal	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
Grasa corporal elevada	3,711 [1,774-7,765]	3,172 [1,456 - 6,907]	3,558 [1,674 - 7,559]	2,732 [1,201 - 6,212]

* Ajustado por edad (años) y sexo

** Ajustado por edad (años), sexo y T3L/T4L ratio

*** Ajustado por edad (años), sexo, T3L/T4L ratio y IMC (kg/m²)

Figura 1: Flujograma del proceso de inclusión de adultos de la base de datos 2012
– 2016 en el análisis del estudio.

Figura 2: Correlación entre porcentaje de grasa corporal y logaritmo de valores de HOMA-RI

ANEXOS

Anexo 1: Aceptación del Comité de Ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas

<p>FCS/002-01-18</p> <p>Chorrillos, 31 de enero de 2018</p> <p>Alumnos Paolo Zegarra Elizabeth Ramos Alumnos de la Carrera de Medicina Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas <u>Presente.-</u></p> <p><u>PI002-18 Asociación entre el porcentaje de grasa corporal y la resistencia a la insulina en adultos con Índice de Masa Corporal menor a 25 kg/m² en una clínica privada de Lima</u></p> <p>Estimados Investigadores:</p> <p>Hemos recibido el protocolo de investigación, y los documentos de soporte, los cuales han sido revisados en detalle. Luego de esta revisión, el Comité de Ética e Investigación (CEI) de la Facultad de Ciencias de la Salud ha determinado que este proyecto está APROBADO y pueden proceder con su ejecución.</p> <p>Los investigadores deben de informar al Comité sobre cualquier cambio en el protocolo posterior a este dictamen. Del mismo modo, de forma anual y desde esta fecha, los investigadores deben enviar un breve informe de avances al Comité y un breve informe final al momento del cierre definitivo del estudio. Del mismo modo, ante la aparición de cualquier evento o efecto –previsible o no- que comprometa la integridad y bienestar de las unidades de estudio, los investigadores o a su equipo de investigación durante el curso de la implementación, estos deben de ser también informados inmediatamente a este comité. El comité se reserva el derecho de supervisar de manera inopinada la progresión de la investigación en cualquier momento y bajo cualquier modalidad. Nos permitimos recordar a los investigadores que la ejecución de un proyecto de investigación sin una aprobación ética vigente es una grave falta la cual puede ser sancionada con el cierre definitivo del estudio e imposibilidad de utilizar cualquier dato recolectado o generado en el mismo.</p> <p>Esta aprobación tiene una duración de 18 meses a partir de la fecha de esta carta, la que puede ser renovada de ser requerido por los investigadores.</p> <p>Sin otro particular, quedo de usted. Atentamente</p> <p> Eddy Roberto Segura Paucar, MD, MPH Presidente del Comité de Ética Facultad de Ciencias de la Salud</p>	<p>UPC</p> <p>Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas</p> <p>Avenida Alameda San Marcos cuadra 2 Chorrillos Lima 9 - Perú T 521 83 3333 www.upc.edu.pe</p> <p>carpetas, impresos</p>
--	--