

Artículos originales

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos Originales aseguran documentación de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Análisis de Componentes Principales y Síndrome Metabólico Luego de la Diabetes Gestacional



Eleni Kousta

Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Specialist in Endocrinology and Diabetes, MD, PhD
Endocrinology and Metabolic Medicine, Faculty of Medicine Imperial College,
St. Mary's Hospital, Londres, Reino Unido

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat052/07528001a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en
www.siicsalud.com/dato/dat052/07528001.htm

Abstract

In order to assess the correlation structure of the interrelated metabolic variables that constitute the metabolic syndrome and identify combinations of correlated variables, we used principal component analysis (PCA) in a multiethnic group of women with previous gestational diabetes (pGDM) (185 European, 103 South Asian, 80 African-Caribbean) recruited at 20.0 (18.2-22.1) months (geometric mean (95% CI)) after pregnancy and 482 controls of similar ethnicities. The metabolic syndrome by IDF criteria was present in 37% of women with pGDM and in 10% of controls. The PCA analyses identified two components accounting for 52% (the 1stPC 36% and the 2ndPC 16%) of the total variability. High values of the 1stPC, determined by BMI, waist circumference, blood pressure and serum triglyceride, were seen in individuals with the metabolic syndrome. High values of the 2ndPC, characterized by high blood pressure, high HDL-cholesterol with relatively low levels of the other features of metabolic syndrome, were seen in African-Caribbean women. PCA identified metabolic syndrome features among pGDM women and indicated that among African-Caribbean women, high blood pressure is not necessarily accompanied by the other features of the metabolic syndrome. PCA is a powerful instrument for multivariate analysis in subjects at risk for the metabolic syndrome.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat052/07528001i.htm

Introducción

El síndrome metabólico se caracteriza por la agrupación de diversos factores de riesgo metabólicos y fisiológicos de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, recientemente redefinidos por la *International Diabetes Federation* (IDF)¹. La diabetes gestacional (DG) es identificada por primera vez durante el embarazo. Si bien en

Resumen

Con el objetivo de evaluar la estructura de correlación de las variables metabólicas interrelacionadas que constituyen el síndrome metabólico e identificar combinaciones de variables correlacionadas, utilizamos el análisis de componentes principales (ACP). El grupo estaba integrado por mujeres de diferente origen étnico con antecedentes de diabetes gestacional (DG) (185 europeas, 103 del sur de Asia y 80 de origen afrocaribeño) reclutadas a los 20.0 (18.2-22.1) meses (media geométrica [IC 95%]) luego del embarazo y 482 controles de origen étnico similar. De acuerdo con los criterios de la Federación Internacional de Diabetes, el síndrome metabólico estaba presente en el 37% de las mujeres con antecedentes de DG y en el 10% de las controles. El ACP permitió identificar dos componentes que dieron cuentas del 52% (el primer componente principal [CP] 36% y el segundo CP 16%) de la variabilidad total. En los individuos con síndrome metabólico se observaron valores elevados del primer CP, el cual fue determinado mediante el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia abdominal, la tensión arterial y el nivel sérico de triglicéridos. En las mujeres de origen afrocaribeño se observaron valores elevados del segundo CP, caracterizados por el aumento de la tensión arterial y del colesterol asociado a HDL, con niveles relativamente bajos para el resto de las características del síndrome metabólico. El ACP permitió identificar las características del síndrome metabólico entre las mujeres con antecedentes de DG e indicó que entre las mujeres de origen afrocaribeño el aumento de la tensión arterial no está forzosamente acompañado de las demás características del síndrome metabólico. El ACP es un instrumento eficaz para efectuar análisis multivariados en sujetos con riesgo de presentar síndrome metabólico.

la mayoría de las mujeres con DG la regulación de la glucosa se normaliza luego del parto, las características del síndrome metabólico pueden estar presentes y la tolerancia a la glucosa frecuentemente se deteriora a medida que transcurre el tiempo.^{2,3}

La interpretación de las asociaciones independientes en modelos estadísticos multivariados se complica debido a la fuerte interrelación que existe entre las variables consideradas como características principales del síndrome metabólico.⁴ El análisis de componentes principales (ACP) es un método estadístico multivariado particularmente útil ante la presencia de diferentes variables con una interrelación elevada. El ACP permite reducir un grupo numeroso de variables de riesgo a un grupo más pequeño de factores subyacentes «latentes». Este método fue utilizado en estudios transversales para identificar las características subyacentes al síndrome metabólico y describir su interrelación.⁵⁻⁷

Recepción: 8/10/2006 - Aprobación: 10/6/2007

Participaron en la investigación: Ian F. Godsland, Jim A. R. Jeffs, Zoe Efstathiadou, Desmond G. Johnston, St. Mary's Hospital, Londres; Mark I. McCarthy, Churchill Hospital, Headington, Reino Unido.

Patrocinio: El presente estudio fue financiado por el U.K. Medical Research Council and Diabetes UK. IFG y JJ recibieron un subsidio del Heart Disease and Diabetes Research Trust.

Previamente informamos que en un gran grupo de mujeres con antecedentes de DG la regulación anormal de la glucosa y la presencia de características del síndrome metabólico son habituales. Esto se observó especialmente en mujeres no europeas en comparación con un grupo de referencia integrado por mujeres de igual edad y origen étnico.⁸ Debido a que el ACP puede resultar útil para evaluar la correlación general entre las variables de riesgo y para identificar componentes «ocultos», en este estudio ampliamos nuestros hallazgos mediante la aplicación de ACP en el mismo grupo de individuos con el objetivo de: a) evaluar la estructura de correlación de las variables metabólicas interrelacionadas que constituyen el síndrome metabólico e identificar combinaciones de variables correlacionadas y b) evaluar el impacto del antecedente de DG y del origen étnico sobre las características del síndrome metabólico.

Métodos

Participantes

Como se describió previamente,⁸ entre 1997 y 1999 fueron reclutadas retrospectivamente, a partir de bases de datos, 368 mujeres del oeste de Londres con antecedente de DG a los 20.0 meses (media geométrica, IC 95% 18.2-22.1 meses) del parto.⁸ La inclusión de las participantes se basó en los criterios de intolerancia a la glucosa durante el embarazo de la Organización Mundial de la Salud.⁹ Asimismo, las mujeres debían ser, al menos, tercera generación de europeas (n = 185), indoasiáticas (India, Pakistán, Bangladesh o Sri Lanka, n = 103) o afrocaribeñas (n = 80).

Las integrantes del grupo de referencia fueron 482 mujeres reclutadas a los 21.6 (20.0-23.4) meses del primer embarazo. Los criterios de inclusión fueron: niveles normales de glucosa durante el primer embarazo y los restantes (de acuerdo con los criterios de la OMS⁹), glucemia en ayunas y niveles de HbA_{1c} normales⁹ en el momento del reclutamiento, y origen étnico europeo (n = 288), indoasiático (n = 99) o afrocaribeño (n = 95).

La aprobación ética fue otorgada por el *UK Multicentre Research Ethics Committee* y por comités de ética locales. Además, se obtuvo el consentimiento informado de las participantes.

Evaluaciones efectuadas

Como se describió previamente,⁸ se evaluó la antropometría y la tensión arterial en reposo y se determinaron los niveles de lípidos en ayunas y de insulina. Los análisis bioquímicos se efectuaron como se describió con anterioridad.⁸ De las 368 mujeres con antecedentes de DG, 227 (62%) fueron sometidas a un examen de tolerancia oral a la administración de 75 g de glucosa y el resto (incluso 37 con diabetes tipo 2) fueron sometidas a evaluaciones de glucosa en ayunas y HbA_{1c}. El grupo con antecedentes de DG fue subdividido según presentasen una regulación normal del metabolismo de la glucosa posparto (GN) o anormal (GA) de acuerdo con los criterios de la OMS.⁹ El síndrome metabólico se definió según las recomendaciones de la IDF.¹

Análisis bioquímicos

Las muestras de plasma para determinar los niveles de insulina se almacenaron a -20°C y se analizaron por duplicado. Los niveles séricos de insulina fueron determinados mediante la técnica de ELISA, la sensibilidad del análisis fue 0.55 pmol/l y el coeficiente de variación entre los análisis no superó el 8.6% a valores bajos y altos. La reactividad cruzada de la proinsulina con el análisis de insulina es insignificante. Los niveles de colesterol, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y triglicéridos fueron medidos en el analizador Olympus AU5200 (Olympus Optical UK Ltd.). Los niveles de HDLc fueron evaluados por precipitación selectiva de lipoproteínas no HDL mediante la utilización de dextrán sulfato y magnesio. Los niveles de glucosa se midieron por métodos enzimáticos mediante un analizador centrífugo (COBAS-BIO/Roche, Welwyn Garden City, UK).

Análisis estadístico

Las características de las participantes son presentadas de manera numérica o, en el caso de conversión logarítmica, como media geométrica (IC 95%). La prevalencia de regulación anormal de la glucosa de acuerdo con el grupo étnico fue comparada mediante la prueba de chi cuadrado. Las comparaciones entre los grupos y los análisis de regresión se llevaron a cabo como se describió con anterioridad.⁸

Tabla 1. Coeficientes de variables estandarizadas para los dos primeros componentes principales.

Variables	Coeficiente de puntuación	
	Primer componente principal	Segundo componente principal
Log (IMC)	0.466	-0.051
Log (tensión arterial sistólica)	0.367	0.541
Log (tensión arterial diastólica)	0.351	0.567
Log (triglicéridos en ayunas)	0.349	-0.334
Log (glucosa en ayunas)	0.275	-0.238
Log (insulina en ayunas)	0.195	-0.221
Circunferencia abdominal	0.470	-0.095
HDLc en ayunas	-0.263	0.397

Tabla 2. Regresión lineal múltiple del puntaje de los componentes.

Componente principal	Grupo con antecedentes de DG y GN frente al grupo control	Grupo con antecedentes de DG y GA frente al grupo control	Grupo con origen afrocaribeño frente al grupo con origen europeo	Grupo originario del sur de Asia frente al grupo de origen europeo
1	1.096 (0.819, 1.373)	2.010 (1.656, 2.365)	0.750 (0.444, 1.055)	0.578 (0.277, 0.879)
2	-0.137 (-0.342, 0.067)	-0.818 (-1.079, -0.557)	0.549 (0.324, 0.775)	-0.397 (-0.619, -0.175)

Los números expresados son los coeficientes de regresión que representan los contrastes indicados (intervalos de confianza del 95%).

NG: glucosa actualmente normal según los criterios de la OMS.

GA: glucosa actualmente anormal según los criterios de la OMS.

Las comparaciones entre las mujeres con DG y el grupo de referencia se efectuaron luego de tener en cuenta el origen étnico, la edad, la paridad y el tiempo transcurrido entre el parto y la detección sistemática.

Las comparaciones entre los grupos étnicos se realizaron luego de tener en cuenta el nivel de glucosa, la edad, la paridad y el tiempo entre el parto y la detección sistemática.

El ACP se utilizó para evaluar la estructura de correlación de los componentes individuales del síndrome metabólico e identificar correlaciones entre las variables. Los parámetros estudiados mediante el ACP fueron el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia abdominal, la presión sistólica y diastólica y el nivel de triglicéridos, HDLc, glucosa e insulina. El ACP fue llevado a cabo sobre variables estandarizadas de edad y sólo en las pacientes para las cuales se tenía información completa (n = 591). Para interpretar los resultados sólo se consideraron los componentes con valores propios > 1 (el valor propio mide la extensión en la cual un componente principal [CP] en particular da cuentas de correlaciones múltiples). La inspección preliminar demostró que se tuvo información completa sobre los sujetos de toda la muestra.

El análisis de regresión se efectuó mediante la utilización de determinaciones de los CP para estudiar: a) el efecto del antecedente de DG sobre los CP al tener en cuenta la edad, cantidad de partos, tiempo desde el parto hasta el estudio y origen étnico, y b) el efecto del origen étnico al tener en cuenta la regulación de la glucosa. Los resultados son informados como coeficientes de regresión.

Todos los análisis fueron efectuados mediante el sistema estadístico STATA versión 6.¹⁰

Resultados

La edad de las pacientes del grupo con antecedentes de DG fue similar al de las controles (media geométrica [IC 95%]: 35.7 [35.2-36.2] vs. 34.8 [34.3-35.3] años), al igual que el tiempo transcurrido entre el estudio y el parto (20.0 [18.2-22.1] vs. 21.6 [20.0-23.4] meses). No obstante, las participantes con antecedentes de DG tuvieron una cantidad de partos más elevada (2.1 [2.0-2.2] vs. 1.8 [1.7-1.9]; p < 0.001).

De las 368 mujeres con antecedentes de DG, 137 (37%) tenían niveles anormales de glucosa (diabetes [n = 62; 37 de las cuales ya tenían diagnóstico de diabetes], alteración de la tolerancia a la glucosa [n = 51] o alteración de la glucemia en ayunas [n = 24]). De las

137 mujeres con antecedentes de DG y regulación anormal de la glucosa, 52 eran europeas (28% de las 185 mujeres europeas con antecedentes de DG), 45 eran indoasiáticas (44% de las 103 mujeres indoasiáticas con antecedentes de DG) y 40 eran afrocaribeñas (50% de las 80 mujeres afrocaribeñas con antecedentes de DG). La prevalencia de valores anormales de glucosa entre las mujeres con antecedentes de DG de origen indoasiático y afrocaribeño fue más elevada en comparación con lo observado entre las europeas (chi cuadrado = 14.01, $p = 0.009$). La prevalencia de diabetes tipo 2 consecutiva a la DG también fue más elevada entre las mujeres de origen indoasiático (26%) y afrocaribeño (22%) en comparación con lo observado entre las mujeres europeas (10%) (chi cuadrado = 13.95, $p = 0.001$).

No se observaron diferencias de edad (pacientes con antecedentes de DG y GN vs. pacientes con antecedentes de DG y GA: 35.4 [34.8-36.0] y 36.2 [35.2-37.1] años, respectivamente) ni de tiempo transcurrido entre el embarazo y el estudio (18.3 [16.1-20.9] y 23.4 [20.2-27.1] meses, respectivamente), entre los grupos con antecedentes de DG subdivididos de acuerdo con el nivel de glucosa luego del parto, aunque las pacientes con regulación anormal de la glucosa tuvieron una cantidad de partos más elevada (2.4 [2.1-2.6] y 1.9 [1.8-2.1], respectivamente; $p < 0.001$).

De acuerdo con la definición de la IDF, se observó la presencia de síndrome metabólico en 136 (37%) de las mujeres con antecedentes de DG y 48 (10%) de las integrantes del grupo de referencia. Entre las 136 mujeres con antecedentes de DG y síndrome metabólico se observó una prevalencia superior en aquellas de origen indoasiático con antecedentes de DG (49%), en comparación con las de origen afrocaribeño (43%) y europeo (28%) (chi cuadrado = 13.4, $p = 0.001$).

Análisis de componentes principales

El ACP permitió identificar dos componentes con valores propios > 1 que dieron cuentas colectivamente del 52% de la variabilidad total (tabla 1). El primer CP representó al 36% de la variabilidad y fue determinado principalmente por el IMC, la circunferencia abdominal, la tensión arterial y el nivel de triglicéridos. El segundo CP representó el 16% de la variabilidad, fue ortogonal al primero y representó un contraste entre el aumento de la tensión arterial y el HDLc y un nivel relativamente bajo de triglicéridos, glucosa, insulina y circunferencia abdominal. Los valores elevados del segundo CP se observaron en las participantes que, aunque tenían tensión arterial elevada presentaban altos niveles de HDLc y niveles relativamente bajos de las otras características del síndrome metabólico.

Las características del primer CP sugirieron que sus valores elevados pueden identificar a las participantes con síndrome metabólico. Con el propósito de confirmarlo, se asignaron puntajes a cada componente y se efectuaron comparaciones entre las participantes con síndrome metabólico ($n = 136$) y sin él ($n = 455$). Las diferencias de puntaje para el componente 1 entre los grupos fueron muy significativas (puntaje medio [IC 95%]: 2.147 [1.914 a 2.379] vs. 0.642 [-0.761 a -0.522], $p < 0.0000$; respectivamente). Los análisis de regresión se efectuaron mediante la utilización de las determinaciones de CP. Los resultados se presentan en la tabla 2. Las mujeres con antecedentes de DG presentaron valores significativamente superiores para el primer CP en comparación con el grupo de referencia ($p < 0.001$), sin importar su nivel de regulación de la glucosa en el momento del estudio (los coeficientes de regresión difirieron significativamente de 0, tanto para las mujeres con antecedentes de DG y GN como para las participantes con GA). Las mujeres con trastornos persistentes de la regulación de la glucosa (antecedentes de DG y GA) presentaron valores especialmente elevados para el primer CP. Asimismo, las mujeres originarias del sur asiático y afrocaribeñas presentaron niveles elevados para el primer CP en comparación con las europeas.

El segundo CP representó un contraste entre el aumento de la tensión arterial y del HDLc y los niveles relativamente bajos de las demás características del síndrome metabólico. Los valores elevados del segundo CP se observaron en las participantes de origen afrocaribeño. Las diferencias de puntaje del segundo CP entre las participantes afrocaribeñas ($n = 124$) y el resto de los grupos étnicos ($n = 467$) fueron muy significativas (0.422 [0.209 a 0.634] y -0.112 [-0.211 a -0.013], $p < 0.00001$; respectivamente). En comparación con las europeas, las mujeres afrocaribeñas presentaron niveles más elevados del segun-

do CP, en tanto que las mujeres del sur de Asia tuvieron valores inferiores (tabla 2). Las mujeres con antecedentes de DG tuvieron valores inferiores del segundo CP en comparación con el grupo de referencia y esta diferencia fue casi totalmente privativa de las mujeres con antecedentes de DG y GA.

Discusión

El presente estudio confirma la prevalencia elevada de regulación anormal de la glucosa luego de la DG (37%). Además enfatiza la prevalencia equitativamente elevada de síndrome metabólico entre las mujeres con antecedente de DG, aun entre aquellas en las cuales se observan nuevamente valores normales de glucemia luego del parto. La prevalencia de regulación anormal de la glucosa y síndrome metabólico es elevada entre las mujeres de origen étnico no europeo. Dichos hallazgos fueron discutidos extensamente con anterioridad.⁸ Para ampliar nuestros hallazgos previos se empleó el ACP, el cual evalúa las correlaciones existentes entre variables manifiestas y tiene el propósito de identificar CP latentes subyacentes. El ACP permitió identificar dos componentes con valores propios > 1 , los cuales colectivamente dieron cuentas del 52% de la variabilidad total. El primer componente revelado mediante ACP, principalmente definido por el IMC, la circunferencia abdominal, la tensión arterial y el nivel sérico de triglicéridos, fue más prominente en los individuos con síndrome metabólico y dio cuentas del 36% de la variabilidad. El segundo CP representó un contraste entre la tensión arterial elevada y el aumento del nivel del HDLc con niveles relativamente bajos de las demás características del síndrome metabólico. Dicho factor fue más importante en las participantes afrocaribeñas y dio cuentas del 16% de la variabilidad.

El primer CP fue significativamente elevado entre las participantes con síndrome metabólico en comparación con las mujeres sin este síndrome. También fue más elevado en las mujeres con antecedentes de DG en comparación con el grupo de referencia, lo cual refleja la prevalencia elevada de síndrome metabólico en este grupo. Este perfil metabólico posterior a la DG sugiere un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (así como de diabetes) en etapas posteriores de la vida. Las características del síndrome metabólico también se observaron en otras situaciones de riesgo elevado de diabetes (síndrome de ovarios poliquísticos, parientes de primer grado de sujetos con diabetes tipo 2).^{11,12} Además, el primer CP fue más elevado en los grupos de origen étnico no europeo en comparación con las mujeres europeas, lo cual refleja la prevalencia más alta de síndrome metabólico entre las mujeres indoasiáticas y afrocaribeñas. Esto coincide con informes previos en los cuales se mencionaron diferencias étnicas en los aspectos metabólicos, principalmente en estudios efectuados en hombres.¹³ Dichas observaciones extraídas del ACP son similares a nuestros hallazgos obtenidos mediante un modelo de regresión lineal múltiple.⁸ Además, en el primer CP el IMC y la circunferencia abdominal estuvieron relacionados con los mayores coeficientes de puntuación, lo cual sugiere que la obesidad central es el determinante principal de síndrome metabólico en el grupo de mujeres evaluado. Esto puede explicar cómo las mujeres de origen étnico afrocaribeño, quienes tienden a presentar obesidad central, pueden tener puntajes más elevados relacionados con el componente de síndrome metabólico a pesar de que, como se informó previamente,⁸ presenten concentraciones inferiores de triglicéridos en comparación con las mujeres de los grupos restantes. La importancia del IMC y de la circunferencia abdominal es una observación adicional clínicamente importante basada únicamente en el ACP.

El segundo componente estuvo caracterizado por el aumento de la tensión arterial sistólica y diastólica y de los niveles de HDLc, en tanto que el resto de las características del síndrome metabólico resultaron negativas. El segundo CP, en el cual los valores elevados representan el aumento de la tensión arterial con valores relativamente bajos de las otras características del síndrome metabólico, fue superior entre las mujeres de origen afrocaribeño y las integrantes del grupo de referencia en comparación con el grupo con antecedentes de DG. En consecuencia, el segundo CP identifica a un grupo de mujeres afrocaribeñas, principalmente integrantes del grupo control, que tienen tensión arterial elevada pero no presentan otras características significativas del síndrome metabólico. Esto sugiere que, entre las mujeres afrocaribeñas, el aumento de la tensión arterial no se acompaña de las otras características del síndrome meta-

bólico y no es necesariamente una característica del antecedente de DG. Mediante la utilización del modelo de regresión lineal múltiple en el mismo grupo de participantes, previamente observamos que las mujeres afrocaribeñas tenían valores superiores de IMC, circunferencia abdominal y tensión arterial y valores inferiores de triglicéridos en ayunas sin diferencias significativas en los niveles de HDLc.⁸ Los valores de tensión arterial relativamente elevados observados en las mujeres afrocaribeñas pueden estar relacionados con su riesgo elevado de accidente cerebrovascular.¹⁴ Asimismo, sus niveles de triglicéridos podrían relacionarse parcialmente con el riesgo bajo de enfermedad cardíaca que presentan.¹⁵

En el caso del síndrome metabólico, el ACP y su extensión, el análisis de factores, pueden utilizarse para reducir la cantidad confusamente elevada de variables de riesgo a un grupo más simple de fenotipos fisiológicos subyacentes definidos. En estudios previos se informaron las características del análisis de factores del síndrome metabólico de diferentes poblaciones de mujeres y hombres, de grupos étnicos europeos y no europeos, de grupos con riesgo de diabetes tipo 2 y de grupos de referencia. Aunque se observaron diferencias en las variables estudiadas y variaciones en los métodos utilizados, todos compartieron patrones similares.⁴ En todos los estudios se identificaron al menos dos factores subyacentes a la correlación general entre las variables de riesgo.^{6,16-22} En la mayoría de los estudios se informaron de tres a cuatro factores que dieron cuenta de la correlación general entre las variables, aunque en el nuestro sólo se comunicaron dos factores.^{6,17,19,23} En todos los estudios se halló que las variables relacionadas con la insulina se correlacionaron con los mismos factores de medición de la glucemia y la obesidad y, en muchos casos, de dislipidemia. En aquellos estudios en los cuales se informaron tres o cuatro factores se presentaron factores aislados con coeficientes de puntuación más elevados para la masa corporal, los lípidos y la insulina o la glucosa.^{16,20}

Al igual que nuestros hallazgos, en la mayoría de los estudios se encontró que la medición de la tensión arterial se relaciona con un factor único y aislado.^{4,6,20} Hanley y col. identificaron dos factores principales en un grupo de sujetos blancos, afroamericanos, hispanos y no hispanos asociados con varios niveles de tolerancia a la glucosa. El primero de dichos factores fue «metabólico» y el segundo se relacionó con la «tensión arterial». No obstante, dichos sujetos tuvieron una carga positiva para otros factores de síndrome metabólico.⁶ Sin embargo, en nuestro estudio, el factor relacionado con la tensión arterial tuvo una carga negativa para el resto de las características del síndrome metabólico, lo cual sugiere que aunque las mujeres afrocaribeñas tengan valores de tensión arterial elevados, no necesariamente presentarán otras características del síndrome metabólico. Al igual que lo hallado en nuestro estudio, se informaron diferencias para la asociación entre la resistencia a la insulina y la tensión arterial entre personas de raza blanca y africanas.²⁴ En algunos estudios se informaron resultados obtenidos mediante análisis de factores en grupos de origen étnico múltiple.^{6,17,19} En ciertos casos se hallaron patrones de factores similares entre los grupos étnicos,⁶ en tanto que en otros se demostró la influencia baja de la glucosa, la insulina y el índice ponderal (peso en kg/altura en m³) sobre el factor tensión arterial entre sujetos de raza negra.¹⁹

En resumen, el estudio de un grupo numeroso y de diverso origen étnico de mujeres jóvenes con antecedentes de DG y de un grupo de referencia mediante ACP permitió la identificación de componentes subyacentes. El primer componente indicador de síndrome metabólico fue más elevado entre las mujeres con antecedente reciente de DG y entre las mujeres de origen étnico no europeo, lo cual reflejó la prevalencia elevada de síndrome metabólico en dichos grupos. El segundo componente indicador de las personas con tensión arterial elevada que no presentaban otras características del síndrome metabólico fue superior entre las mujeres de origen afrocaribeño. Esto sugiere que entre las mujeres de ese origen étnico, el aumento de la tensión arterial no se acompaña necesariamente de las demás características del síndrome metabólico. El ACP es un instrumento potente para efectuar análisis multivariados entre los sujetos con riesgo de síndrome metabólico.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Bibliografía

- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new world-wide definition. *Lancet* 366:1059-1062, 2005.
- O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 40(suppl 2):131-135, 1991.
- Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med* 21:103-113, 2004.
- Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 152:908-911, 2000.
- Maison P, Byrne CD, Hales CN, Day NE, Wareham NJ. Do different dimensions of the metabolic syndrome change together over time? Evidence supporting obesity as the central feature. *Diabetes Care* 24:1758-1763, 2001.
- Hanley AJ, Karter AJ, Festa A, et al. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 51:2642-2647, 2002.
- Lawlor DA, Ebrahim S, May M, Davey Smith G. (Mis)use of factor analysis in the study of insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 159:1013-1018, 2004.
- Kousta E, Lawrence NJ, Godsland IF, et al: Abnormalities of glucose tolerance and cardiovascular risk factors following gestational diabetes and their association with ethnic origin. *Diabetologia* 49:36-40, 2006.
- Report of the World Health Organization 1999. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO 1999.
- StataCorp. Stata Statistical Software: Release 6.0. College Station, TX, USA, 1999.
- Holte J. Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 10:221-247, 1996.
- Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes* 46:1001-1009, 1997.
- Zoratti R, Godsland IF, Chaturvedi N, Crook D, Stevenson JC, McKeigue PM. Relation of plasma lipids to insulin resistance, non-esterified fatty acid levels and body fat in men from three ethnic groups: relevance to variation in risk of diabetes and coronary disease. *Metabolism* 49:245-252, 2000.
- Palaniappan L, Anthony MN, Mahesh C, et al: Cardiovascular risk factors in ethnic minority women aged < or = 30 years. *Am J Cardiol* 89:524-529, 2002.
- Chaturvedi N, McKeigue PM, Marmot MG. Relationship of glucose intolerance to coronary risk in Afro-Caribbeans compared with Europeans. *Diabetologia* 37:765-772, 1994.
- Edwards KL, Austin MA, Newman B, Mayer E, Krauss RM, Selby JV. Multivariate analysis of the insulin resistance syndrome in women. *Arterioscler Thromb* 14:1940-1945, 1994.
- Donahue RP, Bean JA, Donahue RD, Goldberg RB, Prineas RJ. Does insulin resistance unite the separate components of the insulin resistance syndrome? Evidence from the Miami Community Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:2413-2417, 1997.
- Leyva F, Godsland IF, Worthington M, Walton C, Stevenson JC. Factors of the metabolic syndrome: baseline interrelationships in the first follow-up cohort of the HDDRISC Study (HDDRISC-1). *Heart Disease and Diabetes Risk Indicators in a Screened Cohort. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:208-214, 1998.
- Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 150:667-674, 1999.
- Lempainen P, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation* 100:123-128, 1999.
- Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 152:897-907, 2000.
- Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Plasma renin activity and insulin resistance in African American and white children: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 14:212-217, 2001.
- Godsland IF, Leyva F, Walton C, Worthington M, Stevenson JC. Associations of smoking, alcohol and physical activity with risk factors for coronary heart disease and diabetes in the first follow-up cohort of the Heart Disease and Diabetes Risk Indicators in a Screened Cohort study (HDDRISC-1). *J Intern Med* 244:33-41, 1998.
- Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL, et al: Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 324:733-739, 1991.



B - Anticonceptivos Hormonales y Riesgo de Lesiones Precancerosas del Cuello Uterino



Philip Castle

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Investigator. Cervical Cancer Epidemiology and Prevention. U.S. National Cancer Institute, Bethesda, EE.UU.

Otro trabajo de su autoría: Castle PE, Aftab A, Saint-Jean G, Mendez L. Detection of carcinogenic HPV using a novel self-sampling device. *J Clin Microbiol* 44:2158-9, 2006.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat051/06n30010a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com/dato/dat051/06n30010.htm

Sinopsis†

Virtualmente todos los casos de cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras inmediatas son ocasionados por las infecciones cervicales producidas por aproximadamente 15 tipos cancerígenos del papilomavirus humano (HPV).¹ Dado que la mayoría de las infecciones no provocan cáncer, la presencia del HPV cancerígeno es una causa esencial pero no suficiente para la aparición de cáncer de cuello de útero.² Existen otros factores o «cofactores» del HPV que podrían influir sobre la probabilidad de aparición de cáncer de cuello uterino en las mujeres infectadas por el HPV cancerígeno y, en consecuencia, aumentar la probabilidad de aparición de lesiones precancerosas de cuello uterino o neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 (CIN3).

De acuerdo con los resultados de una serie con un gran número de casos y controles y de un metanálisis, tanto el uso de anticonceptivos orales durante un tiempo prolongado como la multiparidad son factores relacionados con la aparición de cáncer de cuello uterino.^{3,4} Por lo tanto, dichos factores son cofactores potenciales del HPV para la aparición de CIN3. No obstante, sólo en un número limitado de estudios se tuvo en cuenta adecuadamente el posible papel de la infección producida por el HPV cancerígeno como un factor de confusión. Mediante la utilización de los datos recolectados en el *ASCUS and LSIL Triage Study* (ALTS), un estudio clínico llevado a cabo para evaluar las estrategias de diagnóstico y tratamiento, evaluamos la relación entre dichos factores y la infección provocada por el HPV cancerígeno entre las integrantes del grupo de referencia (n = 4 114). También evaluamos la relación entre dichos factores y la presencia de CIN3 (n = 499) entre las mujeres infectadas por el HPV cancerígeno (n = 3 126). Entre las integrantes del grupo de referencia, la relación entre el antecedente de uso de anticonceptivos orales y la presencia de infección producida por HPV cancerígeno resultó ser débil. El uso de anticonceptivos hormonales inyectables en el momento del estudio se asoció con un leve aumento (de aproximadamente un 50%) del riesgo de CIN3 entre las mujeres portadoras de HPV cancerígeno. En conclusión, no hallamos asociación alguna entre el uso de anticonceptivos orales o la multiparidad y la presencia de lesiones precancerosas del cuello uterino en la población de mujeres jóvenes y con bajo número de partos infectadas por el HPV cancerígeno con extendido de Papanicolaou mínimamente anormal.

Discusión

Desde el punto de vista de la salud pública, los factores de riesgo más importantes para la aparición de lesiones precancerosas del cuello uterino son la infección persistente por un tipo de HPV cancerígeno⁵ y el fracaso de la detección sistemática o *screening*. La realización de pruebas de detección sistemática a intervalos regulares de tiempo protegerá a las mujeres contra la aparición de cáncer cervical. El riesgo agregado potencial del uso de anticonceptivos hormonales a largo plazo tiene una magnitud pequeña. Esto debe ser tenido en cuenta frente al gran beneficio que se obtiene mediante la protección contra el embarazo no deseado.

Previamente se halló que la terapia con anticonceptivos orales durante un período prolongado aumentaba el riesgo de cáncer de cuello

uterino.^{3,4} De acuerdo con los resultados de un estudio clínico de gran tamaño, no observamos asociación alguna entre dichos factores y la presencia de lesiones precancerosas de cuello uterino definidas rigurosamente entre las mujeres portadoras de HPV cancerígeno.⁶ Los resultados de nuestro estudio ponen en duda la posibilidad de que las mujeres que actualmente utilizan métodos anticonceptivos hormonales tengan realmente un riesgo mayor de cáncer cervical.

Nosotros tuvimos en cuenta las lesiones precancerosas como un marcador principal de cáncer, mientras que en otros estudios se tuvo en cuenta la presencia de cáncer. Si los anticonceptivos orales actuaran durante los últimos estadios del proceso carcinogénico, por ejemplo durante la transición desde la lesión precancerosa hasta el cáncer, no habríamos observado relación alguna en nuestro estudio.

Otra incertidumbre es que el uso de anticonceptivos orales puede influir sobre la detección sistemática mediante la técnica de Papanicolaou, lo cual podría, a su vez, aumentar la probabilidad de tratamiento antes de la aparición de cáncer de cuello uterino. En las regiones en las cuales se lleva a cabo una detección sistemática adecuada mediante la técnica de Papanicolaou, el riesgo asociado con el uso de anticonceptivos hormonales disminuiría o sería nulo. En cambio, la detección sistemática inadecuada no estaría influida por el uso de anticonceptivos orales y, por consiguiente, se observaría un riesgo elevado. Esto puede explicar algunas de las diferencias entre los estudios pertenecientes a diferentes regiones.

Por lo tanto, si bien existe una posibilidad biológica de aumento del riesgo de cáncer de cuello uterino atribuible al uso de anticonceptivos orales durante un período prolongado, es necesario llevar a cabo investigaciones adicionales para esclarecer el papel de su empleo en relación con la aparición de cáncer de cuello uterino. Esto puede incluir:

1. La determinación cuidadosa de los anticonceptivos específicos utilizados y su composición hormonal mediante la realización de estudios epidemiológicos para evaluar la existencia de cualquier tipo de relación entre la dosis y la respuesta.
2. Otro enfoque a considerar podría ser el análisis mediante estudios de cohortes, lo cual brindaría la oportunidad de evaluar el estadio en el cual el uso de anticonceptivos hormonales podría influir los procesos carcinogénicos en el cuello uterino: adquisición de la infección producida por el HPV, persistencia de dicha infección, aparición de lesiones precancerosas de cuello uterino y aparición de cáncer.
3. Para examinar el impacto de los anticonceptivos hormonales sobre la expresión de los genes virales del HPV podrían utilizarse modelos *in vitro*.

[†]Castle PE, Walker JL, Schiffman M, Wheeler CM. Hormonal contraceptive use, pregnancy and parity, and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic HPV DNA positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer* 117:1007-12, 2005.

El autor no manifiesta «conflictos de interés».

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007



Más información en www.siicsalud.com
dirección de correspondencia, otros datos del autor, bibliografía completa y *full text*.