

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
(IAHULA)
POSTGRADO MEDICINA INTERNA

**EVALUACIÓN DEL ÍNDICE HOMA-IR Y NIVELES DE LÍPIDOS EN
RESIDENTES DE POSGRADO DE MEDICINA CON HORARIO
NOCTURNO DE TRABAJO**

www.bdigital.ula.ve

AUTOR

Heidys Marisser Acosta Delgado

TUTOR

Yajaira Zerpa

CO-TUTOR

Ana Mercedes Rivas Ramírez

ASESOR METODOLÓGICO

Mariflor Vera

Mérida, Septiembre de 2013

EVALUACIÓN DEL ÍNDICE HOMA-IR Y NIVELES DE LÍPIDOS EN RESIDENTES DE POSGRADO DE MEDICINA CON HORARIO NOCTURNO DE TRABAJO

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO CIRUJANO: HEIDYS MARISSER ACOSTA, C.I: N° 13639987, ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.

Autor:

Residente Heidys Acosta

Médico General

Residente III año del Postgrado de Medicina Interna. IAHULA.

Tutor:

Especialista Yajaira Zerpa

Profesora de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes.

Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología. IAHULA

Co-Tutor:

www.bdigital.ula.ve

Especialista Ana Mercedes Rivas Ramírez

Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna. IAHULA

Asesor Metodológico:

Especialista Mariflor Vera.

Especialista en Medicina Interna. Profesor Agregado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes.

Laboratorio Multidisciplinario de Investigaciones Clínico Epidemiológica.

AGRADECIMIENTOS

Al Eterno y Sabio Dios, por darle sentido a mi vida.

A la Dra. Yajaira Zerpa por permitirme trabajar a su lado. Excelente maestra.

A la Dra. Ana Mercedes Rivas por su idea de investigación y apoyo en este trabajo.

A la Dra. Mariflor Vera por su apoyo y sus enseñanzas.

Al Licenciado Lenin Valeri y su equipo humano, por su colaboración en la toma y el análisis de las muestras de sangre.

A los Residentes de Posgrado del IAHULA por confiar en nosotros.

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE GENERAL

	Pág
Resumen	6
Abstract	7
Índice de tablas	8
Capítulo I. Introducción	10
A. Formulación y delimitación del problema	11
B. Justificación	12
C. Antecedentes	13
D. Marco Teórico	15
E. Objetivos	20
Capítulo II. Métodos	21
A. Diseño	22
B. Población y muestra	22
C. Sistema de variable	24
D. Hipótesis	25
E. Materiales y Métodos	25
F. Análisis de datos	27
Capítulo III. Resultados	28
Capítulo IV. Discusión, Conclusiones y Recomendaciones	40
Referencias	49
Anexos	55

RESUMEN

EVALUACIÓN DE ÍNDICE HOMA-IR Y NIVELES DE LÍPIDOS EN RESIDENTES DE POSGRADO DE MEDICINA CON HORARIO NOCTURNO DE TRABAJO

Objetivo: Establecer asociación entre trabajo nocturno y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y lípidos en los residentes de primer año de posgrado del IAHULA.

Materiales y Métodos: Participaron 56 residentes de primer año de posgrado con edades comprendidas entre 24 a 44 años. Se aplicó encuesta para recolectar datos: nombre, edad, sexo; antecedentes familiares, antecedentes personales; examen físico: presión arterial, peso, talla e índice de masa corporal. Se determinaron niveles de glicemia en ayunas, índice HOMA-IR y niveles de lípidos al momento del ingreso y luego de tres meses de haber iniciado el postgrado.

Resultados: El 62,5%(n=35) realizaban guardias nocturnas en la emergencia del IAHULA y el 37,5% (n=21) no realizaban guardias nocturnas. EL 62,5% (n=35) de los sujetos pertenece al sexo femenino y un 37,5%(n=21) al sexo masculino. En cuanto al porcentaje por rango de edad el 73,2% (n=41) de los sujetos se ubican entre 24y 30 años de edad, el 25% (n=14) entre 31 y 37 años y un 1,78% (n=1) entre 38 y 44 años de edad. El 14% (n=4) de los sujetos presentó un IMC bajo, el 73,2% (n=41) presentó un IMC normal, el 19,6% (n=11) presentó sobrepeso y no se observó obesidad. Los valores promedio de glicemia, HOMA-IR, CT, C-HDL y C-LDL, no muestran cambios significativos entre casos y controles ni al inicio, ni al final del estudio, con glicemia promedio al final para el grupo de casos de 81,89 mg/dL (\pm 7,83) y para el grupo control de 83,67mg/dL (\pm 9,25), con valores de HOMA-IR al final para el grupo de casos de 1,63 (\pm 0,77) y para el grupo control de 1,35 (\pm 0,69), con valores de CT al final para el grupo de casos de 139,31mg/dL (\pm 39,29) y para el grupo control de 139,76mg/dL (\pm 41,03), con valores de C-LDL al final para el grupo de casos de 86,57mg/dL (\pm 37,44) y para el grupo control de 85,76 mg/dL (\pm 44,86) y con valores de C-HDL al final para el grupo de casos de 34,19 mg/dL (\pm 3,92) y para el grupo control de 33,46 mg/dL (\pm 2,99); sin embargo, llama la atención que existe una diferencia significativa ($p= 0,005$) entre los valores de TG al final del estudio entre ambos grupos, pero contrario a lo esperado con valores más altos de triglicéridos en el grupo control.

Conclusiones: En nuestro estudio se evidencia que no hay alteraciones significativas en los valores de índice HOMA-IR y lípidos en los residentes con trabajo nocturno. Esto podría atribuirse a la pequeña muestra y a la corta duración de nuestro estudio.

Palabras claves: Trabajo por turno, HOMA-IR y CT, C-LDL, C-HDL y Triglicéridos.

ABSTRACT

HOMA-IR INDEX AND LIPID LEVELS EVALUATION IN POSTGRADUATE RESIDENTS OF MEDICINE WITH NIGHT DUTY SHIFTS

Objective: To establish association between night work and alterations in carbohydrate and lipid metabolism in first-year IAHULA residents of medicine.

Materials and Methods: 56 subjects 24-44 years old, first-year residents of medicine. Data was collected: name, age, sex, family history, personal history, physical examination, blood pressure, weight, size and body mass index. We determined glucose, HOMA-IR and lipid levels in fasting at the time of admission and 3 months later.

Results: 62.5 % (n = 35) were on night duty in the emergency night IAHULA and 37.5 % (n = 21) did not perform night duty. The 62.5 % (n = 35) of subjects are female and 37.5 % (n = 21) male. In terms of percentage by age group: 73.2 % (n = 41) of subjects are between 24 and 30 years old, 25% (n = 14) between 31 and 37 years old and 1.78% (n = 1) between 38 and 44 years old. BMI 14 % (n = 4) of subjects is in low range, 73.2% (n = 41) with normal BMI, 19.6 % (n = 11) were overweight and obesity was not observed. The blood glucose levels, HOMA -IR, TC, HDL-C and LDL-C didn't have significant changes between cases and controls neither at the beginning nor at the end of the study, average glycemia at the end for the group of 81 cases, 89 mg/dL (± 7.83) and for the control group 83.67 mg/dL (± 9.25), with levels of HOMA -IR at the end for the group of cases of 1.63 (± 0.77) and for the control group of 1.35 (± 0.69), with CT levels at the end for the group of cases of 139.31 mg / dL (± 39.29) and the control group 139.76 mg/dL (± 41.03), with LDL-C levels at the end for the group of cases of 86.57 mg / dL (± 37.44) and the control group 85.76 mg / dL (± 44.86) and HDL-C levels at the end for the group of cases of 34.19 mg / dL (± 3.92) for the control group and 33.46 mg / dL (± 2.99), however, we had a significant difference (p = 0.005) between TG levels at endpoint between the two groups, but contrary to expectations with higher triglyceride levels in the control group.

Conclusions: Our study shows that there are no significant changes in the values of HOMA- IR and lipid levels in residents with night shift. This could be attributed to the small sample size and short duration of our study.

Keywords: Shift work, HOMA-IR, CT, LDL-C, HDL-C and triglyceride.

INDICE DE TABLAS

	Pág
CAPÍTULO I	
TABLA Nº 1. Resumen de antecedentes relacionados con el trabajo por turno.	13
CAPÍTULO III	
Tabla 1. Características de las variables en estudio de los Residentes de 1er año de posgrado del IAHULA incluidos en el estudio.	29
Tabla 2. Antecedentes familiares de los residentes incluidos en el estudio. Cifras absolutas y porcentajes.	30
Tabla 3. Antecedentes personales en los residentes incluidos en el estudio. Cifras absolutas y porcentajes.	31
Tabla 4. Valores promedio de las variables clínicas del total de sujetos incluidos en el estudio	32
Tabla 5. Valores promedio de las variables bioquímicas del total de sujetos incluidos en el estudio	34
Tabla 6. Variables clínicas (presión arterial e índice de masa corporal) en el grupo de casos y en el grupo control, al inicio y al final del estudio.	36
Tabla 7. Variables bioquímicas (glicemia, CT, C-LDL, C-HDL, TG y HOMA-IR) en el grupo de casos y en el grupo control, al inicio y al final del estudio.	38
Tabla 8. Alteración del Índice HOMA-IR en el grupo de casos y control al final del estudio. Cifras absolutas y porcentajes.	39

ABREVIATURAS EMPLEADAS EN EL ESTUDIO

IAHULA	Instituto Autónomo Hospital Universitario de los andes
ECV	Enfermedad Cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
SM	Síndrome Metabólico
RI	Resistencia a la insulina
HOMA	Homeostasis Model Assessment
OMS	Organización Mundial de la Salud
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
ATPIII	Adult Treatment Panel III
RCVG	Riesgo cardiovascular global
AACE	American Association of Clinical Endocrinologist
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índice de Masa Corporal
GLESMO	Grupo Latinoamericano de Estudio del Síndrome Metabólico
ADA	American Diabetes Association
TG	Triglicéridos
CL	Colesterol
C-HDL	Colesterol HDL
C-LDL	Colesterol LDL
C-VLDL	Colesterol VLDL

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

www.bdigital.ula.ve

Este estudio longitudinal está basado en la determinación de la asociación de las alteraciones endocrinológicas inherentes al metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, y el trabajo por turno, en médicos residentes de primer año de posgrado que están sometidos a vigilia prolongada durante las guardias nocturnas en el área de emergencia del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en el período comprendido entre el 01 de Enero y el 30 de Junio de 2013.

La rotación de la Tierra alrededor de su eje condiciona la sucesión alternativa de períodos de luz y oscuridad. Ante esta situación el organismo desarrolla un ritmo endógeno circadiano (próximo a 24 horas), centrado en la puesta en marcha de un «reloj biológico central» que a su vez influye en la aparición de diferentes ritmos funcionales: vigilia/sueño, temperatura corporal, ayuno/ingesta, así como en la organización de diferentes ritmos o «relojes periféricos» de diversos órganos: corazón, hígado, pulmón, entre otros.¹ Dormir menos tiempo es a menudo visto como un comportamiento admirable en la sociedad contemporánea; la disponibilidad de la luz eléctrica, aparatos tecnológicos, mayor demanda laboral, turnos laborales y viajes transmeridianos, se han asociado con alteraciones en el ritmo circadiano; sin embargo, el sueño juega un papel importante en la función neuroendocrina y el metabolismo.²

Una condición común, representativa de las interacciones entre los ritmos circadianos y el metabolismo en los seres humanos es el trabajo por turno que involucra restricción de las horas de sueño. De los resultados de diferentes estudios, se ha postulado una posible relación entre el trabajo

por turno, con rotación nocturna, y la incidencia ulterior de diabetes, obesidad, síndrome metabólico, complicaciones cardiovasculares y neoplasias.³ Tanto en adultos normotensos e hipertensos, se ha observado que la restricción del sueño aumenta significativamente la presión arterial y la actividad del sistema nervioso simpático.^{4, 5}

JUSTIFICACIÓN

En estudios experimentales, en sujetos sometidos a un esquema de 4 horas de sueño durante 5 días, se comprobó, en comparación con la situación de vuelta a la normalidad, un descenso en los niveles de leptina y un aumento en los niveles de grelina, junto con un incremento en la sensación de hambre y apetito global (con preferencia por carbohidratos); asimismo, se observó tras sobrecarga intravenosa de glucosa una disminución significativa de la tolerancia glucídica y de la efectividad de la insulina, con aumento significativo en los niveles de esta última.^{9, 10} El aumento de síndrome metabólico (SM) y sus componentes por separado (obesidad abdominal, hipertensión arterial, dislipidemia aterogénica y glicemia alterada en ayunas) ha sido demostrado en trabajadores por turno con rotación nocturna.^{11,12, 13, 14, 15} Sin embargo, el valor de estos resultados es limitado por el hecho de que la mayoría de las investigaciones se han establecido sobre la base de datos transversales solamente.¹⁶ Lo antes expuesto nos motivó a llevar a cabo un estudio longitudinal en médicos residentes que laboran en emergencia, quienes son sometidos a vigilia prolongada durante las guardias nocturnas.

ANTECEDENTES

La Tabla 1 muestra un resumen de los antecedentes de estudios publicados en la literatura internacional, en los cuales se relaciona el trabajo por turno con alteraciones metabólicas y enfermedades crónicas.

TABLA Nº 1. RESUMEN DE ANTECEDENTES RELACIONADOS CON EL TRABAJO POR TURNO

Nº	AUTOR	PUB.	TIPO DE ESTUDIO	RESUMEN
1	Van Cauter ¹⁸	1991	Experimental	Variación de 24 horas en la tolerancia a la glucosa en 8 hombres normales. Durante la falta de sueño se observó elevación los niveles de glicemia y secreción de insulina en sujetos sanos.
2	Lund J, Arendl J, Hampton SM, English J, Morgan LM ¹⁹	2001	Transversal	Respuestas a las comidas a diferentes tiempos circadianos en 12 sujetos (10M/2F) del turno de noche. Observaron aumento de glicemia post prandial y triglicéridos durante el turno de la noche en comparación con el turno de día normal.
3	Morikawa Y, Nagakawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K ²⁰	2005	Longitudinal	Revisión llevada a cabo en varones japoneses que trabajaban en dos turnos horarios (ASW), se confirmó un mayor riesgo de diabetes a largo plazo que en aquellos que trabajaban en turno fijo (DSW). DSW (n = 3203) y el grupo ASW (n = 2426) en un período de 10 años entre 1991 y el 2001. La OR para el desarrollo de la diabetes mellitus en el grupo de ASW en comparación con el grupo de DSW fue de 1,35 (95% intervalo de confianza) (1,05-1,75).
4	Kroenke CH, Spiegelman D, Manson J, Schernhammer ES, Colditz GA, Kawachi I ²¹	2006	Longitudinal	Asociación entre las características del trabajo potencialmente estresantes y DM tipo 2. Incidencia de 365 casos de diabetes en 62,574 mujeres con edades entre 29-46 años, en un período de 6 años entre 1993 y 1999, desde el Nurses'Health Study II. En el análisis multivariable, las mujeres que trabajan menos de 20 horas por semana tenían un riesgo menor de diabetes (riesgo relativo = 0,80, intervalo de confianza del 95%: 0,50, 1,30), y las horas extras de trabajo (≥ 41 horas por semana) tenían un elevado riesgo de la diabetes (riesgo relativo = 1,23, intervalo de confianza del 95%: 0,98, 1,55) en comparación con las mujeres que trabajan 21-40 horas a la semana (de referencia) en el empleo remunerado (p= 0,03)

TABLA Nº 1. CONTINUACIÓN DE RESUMEN DE ANTECEDENTES RELACIONADOS CON EL TRABAJO POR TURNO

Nº	AUTOR	PUB.	TIPO DE ESTUDIO	RESUMEN
5	Ellingsen T, Bener A, Gehani AA ²²	2007	Longitudinal	Población: 2562 sujetos (648 trabajadores por turno. 1914 trabajadores de día). La incidencia de enfermedad cardiovascular (HTA y ACV), es significativamente mayor en trabajadores nocturnos (13.5%) comparado con los trabajadores solo de día (7.1%).
6	Haupt CM, Alte D, Dorr M, et al ²³	2008	Transversal	F: 1052 no expuestas al trabajo por turno, 192 expuestas. M: 760 no expuestos al trabajo por turno, 506 expuestos. HR= 1.53 (IC del 95%. 1.06-2.22) IM a edad temprana.
7	Brown DL, Feskanich D, Sanchez BN, Rexrode XM, et al ²⁴	2009	Longitudinal	OR 1.04 (IC de 95%. 1.01-1.7) de presentar ACV isquémico a los 5 años del trabajo rotativo en turnos de noche.
8	Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B ²⁵	2001	Transversal	F: 4632 trabajadoras por turno, 9857 trabajadoras de día; M: 3277 trabajadores por turno, 9719 trabajadores de día (edad 30,40,50 o 60). F: RR 1.71 (P 0.0001), M: RR 1.63 (0.0001), de tener obesidad, hipertensión y triglicéridos elevados.
9	Pietrojusti A, Neri A, Somma G et al ²⁶	2010	Longitudinal	F: 244 trabajadoras de día, 278 trabajadoras de noche; M: 92 trabajadores de día, 124 trabajadores de noche. (edad promedio: 38.9 trabajadores de noche; 37.9 trabajadores de día) RR=5.10 IC 95% 2.15-12.11) Síndrome Metabólico
10	Lin YC, Hsiao TJ, Chen PC ²⁷	2009	Longitudinal	F: 102 trabajadores por turno rotativo, 125 trabajadoras de día. (edad promedio: 32.8). OR=3.5 (IC 95% 1.3-9.0) Síndrome Metabólico
11	Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA ²⁸	2009	Experimental	Se sometió a 10 voluntarios sanos a un desalineamiento progresivo entre el ritmo circadiano y la secuencia vigilia/sueño; se llegó a comprobar que tras un desalineamiento aproximado de 12 horas se daba un descenso de los niveles plasmáticos de leptina, un aumento de la respuesta glucémica e insulinémica al aporte oral de glucosa y un incremento de las cifras de tensión arterial media
12	Nedeltcheva A, Kilkus J, Imperial J, Schoeller D ²⁹	2010	Aleatorizado, dos períodos, dos condiciones, estudio cruzado	10 adultos, no fumadores, exceso de peso (3F/7M) con una media (\pm Desviación estándar) IMC 27,4 Kg/m ² . La reducción del sueño disminuye la fracción de pérdida de peso en forma de grasa en un 55% (1,4 frente a 0,6Kg con 8,5 frente a 5,5 h de oportunidad del sueño, p=0,043)

MARCO TEÓRICO

TRABAJO POR TURNO

El trabajo por turnos puede clasificarse en una de dos maneras: “giratoria”, por el cambio en las horas laborales de trabajo (mañana, tarde o turno de noche), y “permanente”, donde el patrón de trabajo puede ser constante, pero ocupan inusuales horas del día. Es tan común como el tabaquismo en las sociedades occidentales. Alrededor de una quinta parte de los trabajadores a nivel mundial puede ser clasificada como trabajadores por turno; significa que incluso un modesto impacto perjudicial sobre la salud puede tener importantes implicaciones para la salud pública.³¹

El trabajo por turnos perturba el sueño y los ritmos biológicos naturales del cuerpo; interfiere con la sincronía normal entre el ciclo de luz-oscuridad, sueño-vigilia, ayuno-ingesta; aumenta el estrés psicosocial y de esta manera puede predisponer a trastornos fisiológicos relacionados con el Síndrome Metabólico (SM) y las enfermedades cardiovasculares.³⁰

Los sistemas homeostáticos humanos se han adaptado a los cambios diarios en luz y oscuridad, de tal forma que el cuerpo anticipa períodos de esfuerzo físico y de sueño. Los relojes circadianos, situados tanto en el sistema nervioso central (hipotálamo) como en los tejidos periféricos, regulan este ritmo circadiano, influyendo así en la función del sistema endocrino y de vías digestivas.^{32, 33} La fragmentación del sueño se asocia con un incremento de la actividad adrenocortical y del sistema nervioso

simpático, cambios que se asocian con una disminución de la sensibilidad a la insulina y de la eficacia de la misma.^{6, 7, 8} Evidencias en humanos sugieren que la falta y pobre calidad de sueño, constituyen consecuencias comunes del trabajo por turnos, que son factores de riesgo independientes para el desarrollo y exacerbación de la resistencia a la insulina, provocando aumento del apetito y por ende de la adiposidad.^{34,}

35

RESISTENCIA A LA INSULINA

La Resistencia a la Insulina (RI) se ha propuesto como mecanismo subyacente directamente relacionado con la fisiopatología del síndrome metabólico. La RI es difícil de cuantificar de forma directa; la técnica del clamp euglucémico hiperinsulinémico, basada en infusión intravenosa directa de insulina y glucosa, se considera el patrón oro, pero su complejidad dificulta su uso a nivel clínico. Por esta razón se han desarrollado métodos indirectos, siendo uno de los más empleados el índice *homeostasis model assessment* (HOMA), que por medio de un modelo matemático calcula la RI con los valores de insulinemia y glucemia basales. Este índice tiene una buena correlación con la técnica del clamp.¹⁷ En el marco de trabajos de investigación en los cuales se pretende evaluar la RI, se puede utilizar la prueba de tolerancia a la glucosa con medida de la misma mediante el cálculo del HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment): $\text{insulina en ayunas (uUI/mL)} \times \text{glucosa en ayunas (mg/dL)} / 405$. La cifra 405 debe ser reemplazada por 22,5

cuando la glucosa es expresada mmol/L. El valor normal de HOMA-IR se estima como menor de 2,66.^{48, 49}

SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) es la agrupación de varios factores que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Estos factores son: la dislipidemia aterogénica, la hipertensión arterial y la hiperglicemia, así como un estado proinflamatorio y protrombótico. La resistencia a la insulina (RI) y la obesidad son los principales factores fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo del SM³⁶

A lo largo de los años varias definiciones han sido propuestas. En 1998 Gerald Reaven presentó el concepto de Síndrome X y sugirió que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria podrían explicar la agrupación de estos factores.³⁷ En 1998 se hace la propuesta de la primera definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual requería la evidencia de resistencia a la insulina, considerando que era la principal alteración fisiopatológica en pacientes con SM.³⁸ En 1999 el European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) modificó la definición de la OMS incluyendo criterios para clasificar la obesidad y excluyendo la diabetes, ya que asumieron que la Resistencia a la insulina precedía al diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).³⁹ En 2001 el National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (ATP III) definió el SM como un grupo de anomalías metabólicas asociadas con resistencia a la insulina. Su objetivo era identificar pacientes con alto

riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) con el objetivo de implementar cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico y así reducir el riesgo cardiovascular global (RCVG). La resistencia a la insulina fue excluida de la definición dado que su medición es difícil en la práctica y no está estandarizada. Aunque el ATP III resalta la importancia de la obesidad abdominal, este grupo no logró describir un mecanismo fisiopatológico único para explicar estas anormalidades metabólicas.⁴⁰ En 2003 la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) reintrodujo el concepto de resistencia a la insulina como mecanismo para unificar estas anormalidades metabólicas. Esta definición no especificó el número de factores requerido para el diagnóstico, haciendo énfasis en que los pacientes con SM presentan un riesgo mayor de desarrollar no solo DMT2 o ECV sino también hipertensión, esteatosis hepática, apnea obstructiva del sueño y síndrome de ovario poliquístico.⁴¹ En 2005 la International Diabetes Federation (IDF) modificó los criterios de ATP III introduciendo dos cambios: afirmó que la obesidad abdominal está relacionada con resistencia a la insulina y que existen variaciones geográficas y étnicas, por lo que proporcionó valores normales de circunferencia abdominal específicos por grupos étnicos.⁴² La American Heart Association and National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA-NHLBI) reconoció la simplicidad clínica de la definición del ATP III y aceptó sus limitaciones en cuanto a lo que queda pendiente por investigar respecto a los mecanismos fisiopatológicos involucrados.⁴³ Esta organización redujo el punto de corte para la glicemia plasmática en

ayunas a 100 mg/dL, como lo estableció la American Diabetes Association (ADA) y también reconoció las medidas de circunferencia abdominal de acuerdo a las etnias. Esta definición y las guías de tratamiento para hipertensión y dislipidemia podrían incluir pacientes con ECV establecida o diabetes, si cumplen los criterios, reafirmando que la obesidad podría ser causa del SM.⁴⁴

No habiendo datos locales de circunferencia de la cintura en Latinoamérica, el grupo Latinoamericano de Estudio del Síndrome Metabólico (GLESMO) realizó un trabajo de investigación clínica en sujetos de Colombia, Venezuela, México, Paraguay y de El Salvador cuyas conclusiones fueron la propuesta de una nueva medida que sería 94 cm para el hombre y 88 cm para la mujer.⁴⁵

En octubre del 2009 se publicó un documento de armonización entre la International Diabetes Federation TaskForce on Epidemiology and Prevention, el National Heart, Lung, and Blood Institute, la American Heart Association, la World Heart Federation, la International Association for the Study of Obesity donde se acordó: no tener un componente obligatorio para dar diagnóstico de SM. Los puntos de corte de la medición de la circunferencia de la cintura deberían ser por grupo étnico y/o regional.^{46, 47}

OBJETIVOS

Este estudio se diseñó con el objetivo de establecer asociación entre trabajo nocturno y alteraciones metabólicas en los residentes de primer año de posgrado del IAHULA en el período comprendido entre enero y junio de 2013.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Se determinó edad e índice de masa corporal en todos los participantes del estudio.
2. Se determinó niveles de glicemia, HOMA-IR y lípidos en los estudiantes de posgrado de primer año de medicina, que hacen guardias nocturnas en el área de emergencia del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en el momento del ingreso al posgrado y a los 3 meses.
3. Se determinó niveles de glicemia, HOMA-IR y lípidos en los estudiantes de posgrado de primer año de medicina, que no hacen guardias nocturnas en el área de emergencia del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en el momento del ingreso al posgrado y a los 3 meses.
4. Se compararon los niveles de glicemia, HOMA-IR y lípidos en los estudiantes de posgrado de primer año, que realizan y no realizan guardias nocturnas en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO II

MÉTODOS

DISEÑO

Esta investigación corresponde a un estudio observacional, prospectivo contemporáneo, diseñado para estudiar la asociación entre trabajo nocturno y alteraciones metabólicas en los residentes de primer año de posgrado del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA).

POBLACIÓN Y MUESTRA

En este estudio se incluyeron residentes de primer año, de ambos géneros, de los diferentes posgrados de la Facultad de Medicina, en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA).

De 106 residentes que realizan guardias nocturnas en la emergencia del IAHULA (40 sujetos no firmaron el consentimiento informado; 31 sujetos se excluyeron al aplicar los criterios de selección), solo se consideraron como grupo de casos 35 sujetos evaluados.

De 60 residentes de posgrado que no realizan guardias nocturnas en la emergencia del IAHULA (15 sujetos no firmaron el consentimiento informado; 24 sujetos se excluyeron al aplicar los criterios de selección), solo se consideraron como grupo control 21 sujetos evaluados.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1.-Estudiantes con enfermedades crónicas como endocrinopatías (obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus e hipotiroidismo), cardiopatías, nefropatías, enfermedades inmunológicas e infecciosas conocidas, que afectaran las variables a estudiar.

2.-Estudiantes bajo medicación con glucocorticoides, hipoglicemiantes, estatinas, benzodiazepinas u otros medicamentos conocidos que afectaran las variables a estudiar.

3.- Estudiantes que presentan insomnio ó trastornos del ritmo de sueño/vigilia.

www.bdigital.ula.ve

SISTEMA DE VARIABLES

Variable Independiente:

- 1.- Sujetos que realizan guardias nocturnas en el área de emergencia del IAHULA.
- 2.- Sujetos que no realizan guardias nocturnas en el área de emergencia del IAHULA.

Variables Dependientes:

1. Niveles de glicemia e insulina en ayunas.
2. Niveles de triglicéridos (TG), colesterol total (CT), Colesterol-HDL (C-HDL) y Colesterol- LDL (C-LDL).
3. Índice HOMA-IR.

Variables Demográficas:

1. Edad
2. Sexo

Variable Explicativa

Índice de masa corporal (IMC).

HIPÓTESIS

Se planteó que los individuos sometidos a vigilia prolongada, por cumplir turnos de trabajo con rotación nocturna, presentan alteraciones en la secreción de insulina, los niveles de glicemia y lípidos, con valores por encima de la normalidad, al compararlos con los individuos que mantienen el ciclo sueño-vigilia de manera normal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Una vez obtenido el consentimiento informado de los residentes (Anexo 1), se aplicó un cuestionario diseñado especialmente para la investigación, donde se tomaron datos demográficos como nombre, edad, sexo y teléfono, se interrogó sobre antecedentes personales, familiares, alimentarios y hábitos psicobiológicos.

En los sujetos seleccionados se realizó al inicio del estudio y a los tres meses del mismo, el siguiente procedimiento:

Los participantes fueron pesados utilizando una balanza estándar. La talla se determinó con el estadiómetro. Se midió la presión arterial con un esfigmomanómetro de mercurio, en el brazo derecho extendido y con el sujeto sentado. Se calculó el índice de masa corporal según la fórmula $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla}^2(\text{m}^2)$ (Anexo 2).

Posterior a 12 horas de ayuno, se tomó una muestra de sangre de la vena antecubital para la determinación inmediata de exámenes de laboratorio: glicemia e insulina en ayunas, TG, CT, C-LDL y C-HDL.

Se determinó el índice de resistencia insulínica HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) según la fórmula: Insulinemia ($\mu\text{U/mL}$) x Glicemia (mmol/L) / 22,5.

La determinación de la glicemia, TG, CT y C-HDL se realizó por métodos enzimáticos con reactivos de la casa comercial CIENVAR por medio del autoanalizador HITACHI 911. El C-HDL se separó de las otras lipoproteínas presentes en el suero mediante la precipitación de las C-LDL, C-VLDL y quilomicrones con un reactivo precipitante formado por ácido fosfotúngstico e iones de magnesio, quedando en el sobrenadante solo el C-HDL. El C-LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald: C-LDL = CT – (TG/5 + C-HDL). La insulina en ayunas se determinó por quimioluminiscencia utilizando kits comerciales de Siemenes Health Care.

www.bdigital.ula.ve

CATEGORIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

Se consideró, según la ATP III:

Glicemia en ayunas alterada entre 100 – 126 mg/dL

Diabetes mellitus, glicemia > 126 mg/dL

Hipertrigliceridemia: TG > 150 mg/dL

Hipercolesterolemia: CT >200 mg/dL, C-HDL<35mg/dL, y/o C-LDL > 130mg/dL.

Se consideró, según el Consenso de Armonización de Síndrome Metabólico, 2009:

Resistencia a la insulina: HOMA > 2,66

Según el IMC, los participantes se clasificaron de acuerdo a la OMS:

Normopeso: 20 - 24.9 Kg/mt²SC.

Sobrepeso: 25 – 29.9 Kg/mt²SC.

Obesidad grado 1: 30 – 34.9 Kgr/mt²SC.

Obesidad grado 2: 35- 39,9 Kg/mt²SC.

Obesidad grado 3: ≥ 40 Kg/mt²SC.

www.bdigital.ula.ve

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Este estudio enfocó el análisis estadístico presentando tablas. Las variables continuas en promedio ± desviación estándar. Las variables categóricas en número y porcentaje. Se estableció la diferencia estadística entre los grupos aplicando t de suden para las variables continuas y Chi cuadrado, para las variables categóricas. Se consideró significativo una $p < 0,05$. A través de tablas de 2 x 2 se estimará el RR y el IC al 95%.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO III

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan las características de los 56 residentes participantes; el 62,5%(n=35) realiza guardias nocturnas en la emergencia del IAHULA y el 37,5% (n=21) no realiza guardias nocturnas. EL 62,5% (n=35) de los sujetos pertenece al sexo femenino y un 37,5%(n=21) al sexo masculino. En cuanto al porcentaje por rango de edad el 73,2% (n=41) de los sujetos se ubican entre 24y 30 años de edad, el 25% (n=14) entre 31 y 37 años y un 1,78% (n=1) entre 38 y 44 años de edad. En cuanto al IMC, un 7,14% (n=4) de los sujetos está en rango bajo, un 73,2% (n=41) con IMC normal, un 19,6% (n=11) presentó sobrepeso y no se observó obesidad.

Tabla 1. Características de las variables en estudio de los Residentes de 1er año de posgrado del IAHULA incluidos en el estudio.

Características (n= 56)		
Actividad Asistencial:		
	Guardia en Emergencia	35 (62,5%)
	No Guardia en Emergencia	21(37,5%)
Sexo:		
	Femenino	35 (62,5%)
	Masculino	21(37,5%)
Edad:		
	Rango (años)	24– 44
	24-30 años	41 (73,2%)
	31-37 años	14 (25%)
	38-44 años	1 (1,78%)
Estado Nutricional por IMC (kg/m²):		
	Bajo	4 (7,14%)
	Normal	41 (73,2%)
	Sobrepeso	11 (19,6%)
	Obesidad	0 (0%)

Datos en N° (%). Determinado en 56 participantes.

En la tabla 2 se presenta la frecuencia de antecedentes familiares asociados a riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes en los sujetos participantes en el estudio y se aprecia que del total de 56 sujetos participantes, 35 sujetos (62,5 %) presentan antecedentes familiares de dislipidemia, 21 sujetos (37,5%) presentan antecedentes familiares de Diabetes tipo 2 y 15 sujetos (26,8%) antecedentes familiares de obesidad.

Tabla 2. Antecedentes familiares de los residentes incluidos en el estudio. Cifras absolutas y porcentajes.

Antecedente Familiar		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado
Dislipidemia	Si	35	62,5	62,5
	No	21	37,5	100,0
	Total	56	100,0	
Diabetes tipo 2	Si	21	37,5	37,5
	No	35	62,5	100,0
	Total	56	100,0	
Obesidad	Si	15	26,8	26,8
	No	41	73,2	100,0
	Total	56	100,0	

En la tabla 3 se presenta la frecuencia de antecedentes personales importantes como consumo de ACO y hábito tabáquico en los sujetos participantes en el estudio, que podrían asociarse a riesgo de trastorno metabólico y enfermedad cardiovascular y se aprecia que del total de 56 sujetos participantes, 12 mujeres (21,4 %) son consumidoras de ACO y solo 3 sujetos (5,4%) presentan hábito tabáquico.

Tabla 3. Antecedentes personales en los residentes incluidos en el estudio. Cifras absolutas y porcentajes.

Antecedente Personal		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado
Consumo de ACO	Si	12	21,4	21,4
	No	44	78,6	100,0
	Total	56	100,0	
Hábito tabáquico	Ninguno	53	94,6	94,6
	Solo fuma cigarrillos	3	5,4	100,0
	Total	56	100,0	

En la tabla 4 se presentan los valores de las variables clínicas como tensión arterial e índice de masa corporal de la población total, al inicio y final del estudio, se aprecia que la edad promedio fue de 28,6 años ($\pm 3,6$), la presión arterial sistólica promedio al inicio fue de 107,3 ($\pm 11,1$), la presión arterial sistólica promedio al final fue de 105,1 ($\pm 9,5$), la presión arterial diastólica promedio al inicio fue de 66,4 ($\pm 8,7$) la presión arterial diastólica promedio al final fue de 64,4 ($\pm 7,8$). En relación al IMC, el promedio del mismo al inicio del estudio en la población total fue de 23,0 ($\pm 2,8$) y al final fue de 22,8 ($\pm 2,8$), se aprecia en este análisis descriptivo que los valores promedio para todas las variables se encuentran dentro de los rangos de la normalidad, como es de esperar en una población joven como es nuestro caso.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 4. Valores promedio de las variables clínicas del total de sujetos incluidos en el estudio

Variable	Media	DE.	Mínimo	Máximo
Edad (años)	28,6	3,6	23	40
PA Sistólica inicio (mmHg)	107,3	11,1	90	130
PA Diastólica inicio (mmHg)	66,4	8,7	50	90
PA Sistólica final (mmHg)	105,1	9,5	90	150
PA Diastólica final (mmHg)	64,4	7,8	50	100
IMC inicial (Kg/m²)	23,0	2,8	17,6	29,6
IMC final (Kg/m²)	22,8	2,8	17,2	29

Datos presentados en X (DE)

En la tabla 5 se presentan los valores de las variables bioquímicas como glicemia, índice HOMA-IR, Colesterol total, C-HDL, C- LDL y triglicéridos de la población total, al inicio y final del estudio, se observa que la glicemia promedio al inicio fue de 83,68mg/dl ($\pm 8,2$), la glicemia promedio al final fue de 82,5 ($\pm 8,3$), el valor de HOMA-IR promedio al inicio fue de 1,5 ($\pm 0,8$) sin mostrar variación al final del estudio. En relación a los valores de lípidos el Colesterol total presentó un valor promedio mayor al inicio del estudio de 153,6 mg/dl ($\pm 28,2$) y al final fue de 139,4($\pm 39,5$), los valores de C-HDL se mantuvieron sin variación, el C-LDL presentó un valor promedio discretamente mayor al inicio del estudio de 104,1 mg/dl ($\pm 26,2$) y al final fue de 86,2($\pm 39,9$), los triglicéridos presentaron un valor promedio menor al inicio del estudio de 85,3 mg/dl ($\pm 31,5$) y al final fue de 90,7($\pm 47,7$), llama la atención que los valores de CT y C-LDL presentan una diferencia significativa favorable, debido a que hubo un discreto descenso de los mismos a lo largo del estudio.

Tabla 5. Valores promedio de las variables bioquímicas del total de sujetos incluidos en el estudio

	Media	DE	Mínimo	Máximo	P
Glicemia inicial (mg/dL)	83,8	8,2	69	102	0,38
Glicemia final (mg/dL)	82,5	8,3	67	107	
Índice HOMA-IR inicial	1,5	0,8	0,2	4,18	0,66
Índice HOMA-IR final	1,5	0,7	0,4	4,02	
Colesterol total inicial (mg/dL)	153,6	28,2	86	224	0,005
Colesterol total final (mg/dL)	139,4	39,5	62	222	
HDL-Colesterol Inicial (mg/dL)	33,2	3,8	26,4	41,5	0,24
HDL-Colesterol final (mg/dL)	33,9	3,5	27,3	43,6	
LDL-Colesterol Inicial (mg/dL)	104,1	26,2	35,7	164,7	0,002
LDL-Colesterol final (mg/dL)	86,2	39,9	19,8	172,5	
Triglicéridos inicial (mg/dL)	85,3	31,5	40,0	187,0	0,24
Triglicéridos final (mg/dL)	90,9	47,7	32	273	

Datos presentados en X (DE)

En la tabla 6 se muestran las variables clínicas estudiadas (presión arterial sistólica y diastólica e IMC), en el grupo de casos y en el grupo control, al inicio y al final de los seis meses de duración del estudio, se observa en el grupo de casos que la presión arterial sistólica promedio al inicio fue de 106,86 mmHg ($\pm 10,78$) y al final fue de 103,43 mmHg ($\pm 7,25$) y en el grupo control la presión arterial sistólica promedio se mantuvo en valores muy similares al inicio y al final del estudio de 108,19 mmHg ($\pm 12,03$) sin mostrar variaciones significativas entre los grupos; en relación a la presión arterial diastólica el promedio inicial en el grupo de casos fue de 65,71 mmHg ($\pm 6,98$) mientras que en el grupo control el promedio inicial fue de 67,76 mmHg ($\pm 11,27$) generando una diferencia significativa ($p= 0,006$) entre los grupos pero solo al inicio del estudio, ya que los valores promedio de la presión arterial diastólica al final del estudio no muestran diferencias entre casos y controles. En relación al IMC, el promedio del mismo al final del estudio tampoco mostró diferencias significativas entre casos y controles, se aprecia que el promedio de los casos fue de 22,69 ($\pm 2,78$) muy similar al de los controles de 23,07 ($\pm 2,96$).

Tabla 6. Variables clínicas (presión arterial e índice de masa corporal) en el grupo de casos y en el grupo control, al inicio y al final del estudio.

Variable	Grupo al que pertenece	Media	DE	P
Presión Arterial Sistólica inicio (mmHg)	Caso	106,86	10,78	0,45
	Control	108,19	12,03	
Presión Arterial Diastólica inicio (mmHg)	Caso	65,71	6,98	0,006*
	Control	67,76	11,27	
Presión Arterial Sistólica final (mmHg)	Caso	103,43	7,25	0,28
	Control	108,10	12,09	
Presión Arterial Diastólica final (mmHg)	Caso	61,97	5,27	0,07
	Control	68,57	9,63	
Índice de Masa Corporal inicial (Kg/m²)	Caso	22,64	2,67	0,36
	Control	23,30	3,15	
Índice de Masa Corporal final (Kg/m²)	Caso	22,69	2,78	0,84
	Control	23,07	2,96	

Datos presentados en X (DE)

*Estadísticamente significativo

En la tabla 7 se muestran las variables bioquímicas estudiadas en el grupo de casos y en el grupo control al inicio y al final de los seis meses de duración del estudio; se observa que los valores de glicemia, HOMA-IR, CT, C-HDL y C-LDL, no muestran cambios significativos entre casos y controles ni al inicio, ni al final del estudio, con glicemia promedio al final para el grupo de casos de 81,89 mg/dL (\pm 7,83) y para el grupo control de 83,67mg/dL (\pm 9,25), con valores de HOMA-IR al final para el grupo de casos de 1,63 (\pm 0,77) y para el grupo control de 1,35 (\pm 0,69), con valores de CT al final para el grupo de casos de 139,31mg/dL (\pm 39,29) y para el grupo control de 139,76mg/dL (\pm 41,03), con valores de C-LDL al final para el grupo de casos de 86,57mg/dL (\pm 37,44) y para el grupo control de 85,76 mg/dL (\pm 44,86) y con valores de C-HDL al final para el grupo de casos de 34,19 mg/dL (\pm 3,92) y para el grupo control de 33,46 mg/dL (\pm 2,99); sin embargo, llama la atención nuevamente que existe una diferencia significativa ($p= 0,005$) entre los valores de TG al final del estudio entre ambos grupos, pero contrario a lo esperado con valores más altos de triglicéridos en el grupo control.

Tabla 7. Variables bioquímicas (glicemia, CT, C-LDL, C-HDL, TG y HOMA-IR) en el grupo de casos y en el grupo control, al inicio y al final del estudio.

	Grupo al que pertenece	Media	DE	P
Glicemia inicial (mg/dL)	Caso	83,26	8,82	0,14
	Control	84,90	7,20	
Glicemia final (mg/dL)	Caso	81,89	7,83	0,70
	Control	83,67	9,25	
Índice HOMA-IR inicial	Caso	1,63	0,89	0,24
	Control	1,48	0,76	
Índice HOMA-IR final	Caso	1,63	0,77	0,83
	Control	1,35	0,69	
Colesterol total inicial (mg/dL)	Caso	148,54	29,43	0,45
	Control	162,05	24,54	
Colesterol total final (mg/dL)	Caso	139,31	39,29	0,57
	Control	139,76	41,03	
HDL-Colesterol Inicial (mg/dL)	Caso	33,23	4,19	0,17
	Control	33,39	3,25	
HDL-Colesterol Final (mg/dL)	Caso	34,19	3,92	0,11
	Control	33,46	2,99	
LDL-Colesterol Inicial (mg/dL)	Caso	100,45	27,47	0,61
	Control	110,43	23,34	
LDL-Colesterol final (mg/dL)	Caso	86,57	37,44	0,17
	Control	85,76	44,86	
Triglicéridos inicial (mg/dL)	Caso	81,82	30,99	0,70
	Control	91,09	32,47	
Triglicéridos final (mg/dL)	Caso	81,09	33,72	0,005*
	Control	107,29	62,33	

*Estadísticamente significativo.

En la tabla 8 se muestra el total de resultados alterados y normales del índice HOMA-IR al final del estudio; se evidencia que de la población total solo 5 sujetos (8,9 %) presentaron alteración en el valor del HOMA-IR, con un mayor porcentaje (11,4%) de resultados alterados en el grupo de casos, mientras que en el grupo control sólo un sujeto (4,8%) presentó valores de HOMA-IR por encima del punto de corte ($VN \leq 2,66$) de nuestro estudio.

Tabla 8. Alteración del Índice HOMA-IR en el grupo de casos y control al final del estudio. Cifras absolutas y porcentajes.

		HOMA-IR		Total
		Alterado	Normal	
Grupo al que pertenece	Caso	4 11,4%	31 88,6%	35 100,0%
	Control	1 4,8%	20 95,2%	21 100,0%
Total		5 8,9%	51 91,1%	56 100,0%

$\chi^2 = 0,71$ $p = 0,37$ NS

OR= 2,58 IC95%(0,26 – 24,789) NS

CAPÍTULO IV
DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y
RECOMENDACIONES

www.bdigital.ula.ve

DISCUSIÓN

Este estudio se realizó con el objetivo de establecer asociación entre guardias nocturnas y alteraciones metabólicas en los Residentes de primer año de posgrado del IAHULA.

Estudios anteriores han sugerido que el trabajo rotativo nocturno, lo cual es cada vez más común en todos los países del mundo, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar obesidad y síndrome metabólico, condiciones estrechamente relacionadas con el incremento de las enfermedades cardiovasculares y diabetes(22,23) .

La falta de sueño tiene un impacto perjudicial sobre el metabolismo de hidratos de carbono y la función endocrina. Morikawa Y, et al., estudiaron en Japón 1819 trabajadores obreros: unos con dos turnos, otros con tres turnos (incluyendo jornadas nocturnas) y otros con jornada diurna fija, y 1042 trabajadores ejecutivos con jornada fija durante el día; fue un estudio de cohorte que demostró que la tasa de incidencia de DMT2 en el grupo total fue de 4,41 por cada 1.000 personas-año luego de 8 años de seguimiento. La incidencia ajustada por edad fue mayor para los trabajadores de dos turnos y menor para los trabajadores con jornadas fijas durante el día. El riesgo relativo (RR) de la DMT2 para los trabajadores de dos turnos y de tres turnos en comparación con los trabajadores fijos durante el día fue de 1,73 y 1,33, respectivamente, después del ajuste para todos los factores de confusión, pero estos valores no fueron estadísticamente significativos. Cuando se utilizan los

trabajadores con jornada ejecutiva como un grupo de referencia, se encontró un aumento significativo del riesgo de DMT2 en los trabajadores de dos turnos (RR: 2,01 después del ajuste para los factores de confusión), pero no para los trabajadores en tres turnos o los obreros diurnos fijos; el estudio sugiere que el trabajo por turnos es un factor de riesgo para la aparición de DMT2 (20). En el caso del Nurses'Health Study I (NHS I, desde 1988-2008 se siguieron 69.269 mujeres) y el Nurses'Health Study II (NHS II, desde 1989 -2007 se siguieron 107.915 mujeres), ninguna de las pacientes presentaba diabetes, enfermedad cardiovascular o cáncer al inicio del estudio, a las participantes se les solicitó completar cuestionarios periódicos sobre el cumplimiento de horarios nocturnos (al menos tres noches /mes) y sus prácticas de estilo de vida y el desarrollo de enfermedades crónicas. Los investigadores encontraron que en NHS I, 6.165 mujeres y en el NHS II 3.961 mujeres desarrollaron diabetes tipo 2, en ambas cohortes encontraron una fuerte asociación entre el tiempo de duración del trabajo por turnos de rotación nocturna y el desarrollo de diabetes, al compararlas con mujeres que no cumplían rotación nocturna, así el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad aumentaba a medida que aumentaban los años de servicio nocturno (1-2, 3-9, 10-19, y ≥ 20 años con los respectivos riesgos relativos: 1.05, 1.20, 1.40 y 1.58 con una relación estadísticamente significativa en dicha tendencia [$< 0,001$]). Estos hallazgos muestran que, en estas mujeres, hay una asociación positiva entre el trabajo rotativo nocturno y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (50).

Por otra parte, en relación al Síndrome Metabólico, Puttonen S, et al., estudiaron 1.811 empleados a tiempo completo de una gran compañía aérea (1.009 hombres), distribuidos en cinco grupos: empleados con turno diurno N = 297, ex empleados de turno rotativo N = 341, empleados con dos turnos N = 418, empleados del turno de noche N = 283, y empleados en vuelo N= 472. Fue un estudio transversal. La prevalencia de este síndrome diagnosticado por criterios estandarizados en la población estudiada fue de 28,5% para los ex empleados de turno rotativo y 20,8%, para el grupo restante de empleados activos. Entre las mujeres no hubo diferencia significativa (51). Lin YC, et al., en un estudio retrospectivo investigó el desarrollo de SM utilizando los registros de exámenes de salud para un intervalo de cinco años de 387 mujeres trabajadoras (sin diagnóstico de SM al inicio del estudio), encontrando que la persistencia del trabajo por turno de día-noche, el tabaquismo y por lo menos un criterio de los considerados para SM se asocian con mayor progresión hacia SM en las trabajadoras de mediana edad (27). Igualmente, Pietroiusti A, et al., estudiaron enfermeras y enfermeros que realizaban trabajo nocturno, libre de cualquier componente de SM al inicio del estudio, fueron evaluados anualmente para investigar el desarrollo del trastorno durante 4 años de seguimiento. La incidencia acumulada de SM fue de 9,0% (36/402) de los trabajadores del turno de noche, y el 1,8% (6/336) entre los trabajadores diurnos, RR 5,0, IC del 95% (2,1-14,6). La tasa anual de incidencia de SM fue 2,9% en los trabajadores del turno de noche y un 0,5% en los trabajadores diurnos (26). En nuestro trabajo

consideramos utilizar el índice HOMA-IR como un marcador de resistencia insulínica asociado al desarrollo de Síndrome Metabólico y Diabetes, como ya ha sido propuesto por varios grupos de estudio e investigación (48,49). y se evidencia que a pesar de no haber encontrado diferencia significativa en los valores de HOMA-IR entre el grupo de casos y control 5 sujetos (8,9 %) del grupo total presentaron alteración en el valor de HOMA-IR, con un mayor porcentaje (11,4%) de resultados alterados en el grupo de casos, mientras que en el grupo control sólo un sujeto (4,8%) presentó valores de HOMA-IR por encima del punto de corte ($VN \leq 2,66$) (ver tabla 7 y 8); esto podría atribuirse a la corta duración de nuestro estudio, quizá de haber continuado se habría podido observar una mayor alteración en los niveles de insulina, acorde a lo descrito por otros autores (18,28).

www.bdigital.ula.ve

Es también importante destacar, que algunos estudios demuestran que una larga duración del trabajo por turnos también puede estar asociada con una mayor ganancia de peso. Parkes et al., en un estudio transversal en 1995, informaron la relación entre edad-trabajo por turno e IMC, en 1574 sujetos (787 trabajadores diurnos; 787 trabajadores nocturnos) de 29 a 55 años de edad, que trabajan en una industria británica de petróleo y gas, con un rango de duración en el trabajo por turno entre 2 meses y 46 años; encontrando que los trabajadores diurnos mostraron un leve aumento en el IMC asociado con la edad, sin un efecto independiente de la duración de la exposición del turno de día en este resultado; por el contrario, el aumento del IMC en trabajadores del turno de día-noche fue

determinada predominantemente por la duración de la exposición al trabajo por turno(52).

En el presente trabajo se incluyeron 35 residentes que hacen guardias nocturnas y 21 sujetos control que presentaban características antropométricas y edades similares y comparables. No hubo aumento en el IMC a lo largo del estudio (ver tabla 6). En relación a esto cabe considerar que se trata de una población predominantemente joven, a quienes se les descartó previamente factores de riesgo como obesidad, dislipidemia e hipertensión y que fueron sometidos a un periodo de observación muy corto (3 meses), lo cual pudo influir en que no se apreciaran cambios en el peso.

Karlsson B, Knutsson A, y Lindahl B. 2001, en una investigación de 27.215 trabajadores con edades comprendidas entre 30 y 60 años, (Mujeres: 4632 trabajadoras por turno, 9857 trabajadoras de día y Hombres: 3277 trabajadores por turno, 9719 trabajadores de día) reportaron elevación de los niveles de triglicéridos, disminución en los niveles de C-HDL, obesidad e hipertensión arterial en los trabajadores por turno al compararlos con los trabajadores que laboraban solo durante el día (Mujeres: RR 1.71 (p: 0.0001), Hombres: RR 1.63 (p:0.0001); resultados similares fueron reportados por Lund J, et al. en el 2001, quienes estudiaron la respuesta lipídica a una carga de comida en 12 trabajadores (10 hombres/2 mujeres), observando un aumento en los niveles de TG en los trabajadores con turnos nocturnos en comparación a los trabajadores de turnos diurnos. En nuestro estudio, contrario a lo

esperado y a lo descrito por otros investigadores, se observa que los valores de glicemia, CT, C-HDL y C-LDL, no muestran cambios significativos ni al inicio, ni al final del estudio para ninguno de los dos grupos de sujetos, solo llama la atención que existe una diferencia significativa ($p= 0,005$) en los valores de TG al final del estudio entre ambos grupos, paradójicamente con valores más altos en el grupo control, y sin embargo los valores promedio siempre permanecieron dentro de los límites de normalidad.

En relación a los niveles de presión arterial, algunos autores han reportado incremento en los niveles de la misma a predominio de la sistólica en los trabajadores por turnos de rotación nocturna luego de varios años de seguimiento (25), otros en cambio, han reportado elevación de la presión arterial global en las horas inmediatas a la culminación del trabajo nocturno (28), sin embargo en nuestro caso no se pudo demostrar ninguna diferencia importante entre los niveles de presión arterial, ni entre los grupos de estudio, ni en el tiempo de duración del mismo.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Según lo revisado en la literatura, el trabajo por turnos perturba el sueño y el ritmo biológico natural del cuerpo, interfiere con la sincronía normal entre el ciclo de luz-oscuridad, sueño-vigilia, ayuno-ingesta, aumenta el estrés psicosocial y de esta manera puede predisponer a trastornos fisiológicos relacionados con el SM y las enfermedades cardiovasculares.
2. Existen numerosas investigaciones donde se plantea la asociación entre el trabajo por turno y el aumento del SM y sus componentes por separado (obesidad abdominal, HTA, dislipidemia y glicemia alterada en ayunas).
3. En nuestro estudio se evidencia que los valores promedio al final del estudio para el grupo de residentes que realizan guardias nocturnas fueron, glicemia: 81,89 mg/dL ($\pm 7,83$), HOMA-IR: 1,63 ($\pm 0,77$), CT : 139,31mg/dL ($\pm 39,29$), C-LDL: 86,57mg/dL ($\pm 37,44$) y C-HDL: 34,19 mg/dL ($\pm 3,92$) , TG: 81,09 mg/dl ($\pm 33,72$)
4. El mayor porcentaje de resultados alterados del índice HOMA-IR (11,4%) se encontró en el grupo de residentes que realizan guardias nocturnas, sin embargo no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.
5. Nuestros resultados no demuestran alteraciones significativas en los valores de, glicemia ayunas, índice HOMA-IR y lípidos en los residentes con trabajo nocturno. Esto podría atribuirse a la pequeña muestra y a la corta duración de nuestro estudio.

6. Tomando en consideración que en la actualidad, el trabajo por turnos es cada vez más común en todos los países del mundo, y que existen evidencias claras de su asociación con un mayor riesgo de desarrollar obesidad y síndrome metabólico, debe continuarse la investigación al respecto, con muestras grandes y con mayor duración en el tiempo, para ampliar el conocimiento al respecto ya que, un modesto impacto perjudicial sobre la salud de los trabajadores podría tener importantes implicaciones para la salud pública.

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS

1. Froy O. Metabolism and circadian rhythms. Implications for obesity. *Endocr Rev* 2010; 31: 1-24.
2. Leproult R, Van Cauter E. Role of Sleep and Sleep Loss in Hormonal Release and Metabolism. *Endocr Dev.* 2010; 17:11–21.
3. Huang W, Moynihan K, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep and metabolism. *J Clin Invest.* 2011 June 1; 121 (6): 2133 – 41.
4. Lusardi P, Mugellini A, Preti P, Zoppi A, Derosa G, Fogari R. Effects of a restricted sleep regimen on ambulatory blood pressure monitoring in normotensive subjects. *Am J Hypertens* 1996; 9: 503-5.
5. Lusardi P, Zoppi A, Preti P, Pesce RM, Piazza E, Fogari R. Effects of insufficient sleep on blood pressure in hypertensive patients: a 24-h study. *Am J Hypertens* 1999; 12: 63-8.
6. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 2009;137:95-101
7. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354: 1435-9.
8. Van Cauter E, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 Suppl:S59-66.
9. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 163-78.
10. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 253-61.
11. Sookoian S, Gemma C, Fernandez Gianotti T et al. Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation. *J Intern Med* 2007;261:285–92.

12. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. Markers of insulin resistance in day and shift workers aged 30–59 years. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75:562–68.
13. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med* 2001;58:747–52.
14. Karlsson BH, Knutsson AK, Lindahl BO, Alfredsson LS. Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work. Results of the WOLF study. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:424–30.
15. Ha M, Park J. Shiftwork and metabolic risk factors of cardiovascular disease. *J Occup Health* 2005;47:89–95.
16. De Bacquer D, Van Risseghem M, Clays E, Kittel F, De Backer G, Braeckman L. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *Int J Epidemiol* 2009;38:848–854.
17. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
18. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest*. 1991; 88 (3): 934 – 942.
19. Lund J, Arendt J, Hampton SM, English J, Morgan LM. Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica. *J Endocrinol* 2001; 171: 557-564.
20. Morikawa Y, Nagakawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, et al. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:179-83.
21. Kroenke CH, Spiegelman D, Manson J, Schernhammer ES, Colditz GA, Kawachi I. Work characteristics and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Epidemiol* 2007;165:175-83.

22. Ellingsen T, Bener A, Gehani A. Study of shift work and risk of coronary events. *JR Soc Promot Health* 2007;127:265–267.
23. Haupt CM, Alte D, Doerr M et al. The relation of exposure to shift work with atherosclerosis and myocardial infarction in a general population. *Atherosclerosis* 2008;201:205–211.
24. Brown DL, Feskanich D, Sanchez BN, Rexrode KM, Schernhammer ES, Lisabeth LD. rotating night shift work and the risk of ischemic stroke. *Am J Epidemiol* 2009;169:1370–1377.
25. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med* 2001;58:747–752.
26. Pietroiusti A, Neri A, Somma G et al. Incidence of metabolic syndrome among night shift health care workers. *Occup Environ Med* 2010;67:54–57.
27. Lin YC, Hsiao TJ, Chen PC. Persistent rotating shift-work exposure accelerates development of metabolic syndrome among middle-aged female employees: a five-year followup. *Chronobiol Int* 2009;26:740–755.
28. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:4453-8.
29. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Ann Intern Med*. 2010;153(7):435–441
30. Puttonen S, Härmä M, Hublin C. Shift work and cardiovascular disease - pathways from circadian stress to morbidity. *Scand J Work Environ Health*. 2010;26(2):96–108.
31. Kivimäki M, Batty GD, Hublin C (2011) Shift Work as a Risk Factor for Future Type 2 Diabetes: Evidence, Mechanisms, Implications, and Future Research Directions. *PLoS Med* 8(12): e1001138. doi:10.1371/ journal.pmed.1001138.

32. Froy O (2010) Metabolism and circadian rhythms--implications for obesity. *Endocr Rev*31: 1–24.
33. Gale JE, Cox HI, Qian J, Block GD, Colwell CS, et al. (2011) Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction. *J Biol Rhythms* 26: 423–433.
34. Van Cauter E (2011) Sleep disturbances and insulin resistance. *Diabet Med*, E-pub ahead of print 26 September 2011.doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03459.x.
35. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E (2004) Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 141:846–850.
36. Batsis JA, Nieto-Martinez RE, López-Jiménez F. Metabolic síndrome: from global epidemiology to individualized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(5):509–24.
37. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
38. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.*1998;15(7):539-53.
39. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16(5):442-3.
40. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama.* 2001;285(19):2486-97.
41. Eirhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9(3):237-52.

42. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
43. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome –a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;May;23(5):469-80.
44. Grundy SM, Cleeman J, Daniels SR, Donato K, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
45. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3160-7.
46. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juárez X, Uriza F. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. Presentado para el Primer Congreso Latinoamericano sobre controversias en Diabetes, Obesidad e Hipertensión, Buenos Aires, Argentina, marzo de 2010.
47. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-45.
48. Pautas de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. 2007.
49. Clinical Recommendations. *Diabetes Care*. January 2010.
50. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB (2011) Rotating Night Shift Work and Risk of Type 2 Diabetes: Two Prospective Cohort Studies in Women. *PLoS Med* 8(12): e1001141. doi:10.1371/journal.pmed.1001141
51. Puttonen S, Viitasalo K, Härmä M. The relationship between current and former shift work and the metabolic syndrome. *Scand J Work Environ Health*. 2012;38(4):343–348. doi:10.5271/sjweh.3267.

52. Parkes, K. Shift work and age as interactive predictors of body mass index among offshore workers. *Scand J Work Environ Health* 2002;28(1):64-71.

www.bdigital.ula.ve

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes se está realizando el proyecto de investigación titulado **“METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO Y LÍPIDOS, EN INDIVIDUOS CON INVERSION DEL RITMO DE SUEÑO”**, con el objeto de determinar y comparar alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos entre los estudiantes de postgrado de primer año de Medicina que realizan guardias nocturnas y los que no realizan guardias nocturnas, en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, de la Ciudad de Mérida, Estado Mérida, Venezuela, durante el año 2013,

Yo, _____ C.I. _____
Nacionalidad _____ Estado Civil, _____
Estudiante de Post grado de: _____, mayor de 18 años, en uso pleno de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento, naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio que más abajo indico, declaro mediante la presente:

1.-Haber sido informado de manera objetiva, clara y sencilla, de todos los aspectos relacionados al proyecto de Investigación titulado **“METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO Y LÍPIDOS, EN INDIVIDUOS CON INVERSION DEL RITMO DE SUEÑO”**.

2.-Tener conocimiento claro de que los objetivos del trabajo antes señalado son:

Determinar y comparar alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos en estudiantes de primer año de post grado de la Facultad de Medicina que hacen y no hacen guardias nocturnas en la emergencia del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, al momento del ingreso y a los 3 meses, durante el año 2013.

3.-Conocer bien el protocolo expuesto por el investigador, en el cual se establece que mi participación en el trabajo consiste en:

3.1.-Se me realizará interrogatorio sobre alimentación, ejercicio y antecedentes de enfermedades personales y en mi familia; además examen físico que incluirá las mediciones antropométricas.

3.2.-Debo donar al Laboratorio de Hormonas una muestra de sangre de 10cc, la cual se me extraerá mediante punción venosa, previa asepsia y antisepsia de la región anterior del antebrazo por una persona capacitada y autorizada por el referido laboratorio, para la determinación de glicemia, insulina y lípidos, al momento del ingreso y a los 3 meses.

4.-Que mi participación en dicho estudio no implica riesgo ni inconveniente alguno para mi salud, más bien será beneficioso.

5.-Que cualquier pregunta que yo tenga en relación con este estudio, me será respondida oportunamente por parte de la responsable de la investigación: Dra. Heidys Acosta, Teléf.: 04247315069, Residente del Postgrado de Medicina Interna del IAHULA, quien usará la información obtenida para cumplir con su Trabajo Especial de Grado, o por la Tutora de la investigación: Dra. Yajaira Zerpa, Teléf.: 04147463425, Adjunto del Servicio de Endocrinología, Profesora Asistente de la Universidad de Los Andes.

DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO:

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas con respecto a este formato de consentimiento:

A.- Acepto las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizo al equipo de investigadores a realizar las evaluaciones ya descritas. Me comprometo a colaborar con el cumplimiento de las indicaciones.

B.- Me Reservo el derecho de revocar esta autorización y donación en cualquier momento sin que conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mí.

Nombre: _____ C.I. _____

Fecha _____ Lugar _____

Firma: _____

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR:

Luego de haber explicado detalladamente al Sr(a) _____, la naturaleza del proyecto mencionado, certifico mediante la presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y beneficios de la participación en este estudio.

Por el Equipo de Investigación:

Responsable: Dra. Heidys Acosta, CI 13639987. Firma: _____

Tutora: Dra. Yajaira Zerpa, CI: 8048751. Firma: _____

Lugar y Fecha: _____