

Artículo original

Sedentarismo y su relación con el perfil de riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina y la inflamación



Montserrat León-Latre^a, Belén Moreno-Franco^a, Eva M. Andrés-Esteban^{b,c,*}, Marta Ledesma^a, Martín Laclaustra^d, Víctor Alcalde^e, José L. Peñalvo^d, José M. Ordovás^{d,f} y José A. Casasnovas^a, en representación de los investigadores del *Aragon Workers' Health Study*

^a Unidad de Prevención Cardiovascular, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS), Zaragoza, España

^b Instituto de Investigación Clínica (I+12), Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^c CIBER-ESP (Epidemiología y Salud Pública), Madrid, España

^d Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

^e Departamento de Prevención de Riesgos Laborales de General Motors España, Figueruelas, Zaragoza, España

^f Nutrition and Genomics Laboratory, Jean Mayer US Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Historia del artículo:

Recibido el 9 de abril de 2013

Aceptado el 4 de octubre de 2013

On-line el 26 de febrero de 2014

Palabras clave:

Sedentarismo
Riesgo cardiovascular
Inflamación
Resistencia a insulina

RESUMEN

Introducción y objetivos: Analizar la asociación entre tiempo sentado y biomarcadores de resistencia a la insulina e inflamación en una población de trabajadores varones.

Métodos: Estudio transversal realizado sobre 929 voluntarios, pertenecientes a la cohorte del *Aragon Workers' Health Study*. Se obtuvieron datos sociodemográficos, antropométricos, farmacológicos y bioquímicos: lípidicos —colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta y baja densidad, triglicéridos, apolipoproteínas A1 y B100 y lipoproteína (a)—, glucídicos —glucosa, glucohemoglobina, *homeostasis model assessment of insulin resistance*, insulina y cociente triglicéridos/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad— e inflamatorios —proteína C reactiva y leucocitos—. El tiempo sentado y la actividad física realizada se obtuvieron mediante cuestionarios. Se realizó un análisis de prevalencias y medianas según terciles de sedentarismo y multivariable (regresión lineal bruta y ajustada) con los biomarcadores de inflamación y de resistencia a la insulina.

Resultados: Los trabajadores más sedentarios presentan unas medianas de índice de masa corporal, perímetro de cintura y presión arterial sistólica mayores, con una tendencia significativa de aumento en cada tercil, peor perfil lipídico, valores más elevados de proteína C reactiva, *homeostasis model assessment of insulin resistance*, cociente triglicéridos/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad e insulina. En el modelo de regresión lineal bruta y ajustada, encontramos una asociación significativa de estas últimas variables con el tiempo de posición de sentado medido en horas ($\beta = 0,07$ [log proteína C reactiva]; $\beta = 0,05$ [log *homeostasis model assessment of insulin resistance*]; $\beta = 0,23$ [triglicéridos/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad], y $\beta = 0,44$ [insulina]) que no se modifican tras ajustar por los equivalentes metabólicos-h/semana.

Conclusiones: Los trabajadores más sedentarios presentan parámetros inflamatorios y de resistencia a la insulina más altos de manera independiente de la actividad física realizada.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Sedentary Lifestyle and Its Relation to Cardiovascular Risk Factors, Insulin Resistance and Inflammatory Profile

ABSTRACT

Introduction and objectives: To analyze the association between sitting time and biomarkers of insulin resistance and inflammation in a sample of healthy male workers.

Methods: Cross-sectional study carried out in a sample of 929 volunteers belonging to the *Aragon Workers' Health Study* cohort. Sociodemographic, anthropometric, pharmacological and laboratory data were collected: lipids—total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, apolipoproteins A-1 and B-100, lipoprotein (a)—, insulin resistance—glucose, glycated hemoglobin, *homeostasis model assessment of insulin resistance*, insulin, and triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio—, and inflammatory profile—C-reactive protein and leukocytes. Information on sitting time and physical activity was assessed using a questionnaire. Sedentary behavior was analyzed in terms of prevalences and medians, according to tertiles, using a multivariate model (crude and adjusted linear regression) with biomarkers of inflammation and insulin resistance.

Results: The most sedentary individuals had higher body mass index, greater waist circumference, and higher systolic blood pressure, with a significant upward trend in each tertile. Likewise, they had a worse

Keywords:

Sedentary lifestyle
Cardiovascular risk
Inflammation
Insulin resistance

* Autor para correspondencia: Instituto de investigación (I+12), Hospital 12 de Octubre, Edificio de Actividades Ambulatorias planta 6, Avda. Córdoba s/n, 28041 Madrid, España.

Correo electrónico: eandres@h12o.es (E.M. Andrés-Esteban).

lipid profile with a higher C-reactive protein level, homeostasis model assessment of insulin resistance index, triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, and insulin concentration. In the multivariate analysis, we observed a significant association between the latter parameters and sitting time in hours (log C-reactive protein [$\beta = 0.07$], log homeostasis model assessment of insulin resistance index [$\beta = 0.05$], triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio [$\beta = 0.23$], and insulin [$\beta = 0.44$]), which remained after adjustment for metabolic equivalents-h/week.

Conclusions: Workers who spend more time sitting show a worse inflammatory and insulin resistance profile independently of the physical activity performed.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
PCR: proteína C reactiva

INTRODUCCIÓN

Se prevé que las enfermedades cardiovasculares serán causa de 25 millones de muertes en todo el mundo en el año 2020¹. La contención en la mortalidad por esta enfermedad en los países desarrollados ocurrida en las últimas décadas se ha debido sobre todo a los avances en el tratamiento y al diagnóstico precoz, más que a una disminución de la incidencia de la enfermedad. Esto se debe, fundamentalmente, al hecho de que la mayor parte de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular modificables, como la diabetes mellitus y la obesidad, lejos de reducirse, han aumentado su prevalencia en los últimos años. Además, las sociedades en vías de desarrollo se enfrentan a un entorno hostil caracterizado por cambios en los hábitos de vida, dirigidos fundamentalmente hacia el aumento del consumo de alimentos con alta densidad calórica, la disminución de la actividad física y el incremento del hábito tabáquico.

A pesar de los efectos saludables asociados a la práctica regular de ejercicio físico, la inactividad física sigue siendo un problema no solo frecuente, sino en aumento^{2,3}. La Organización Mundial de la Salud, en su informe sobre la situación de las enfermedades no transmisibles del año 2010, estima que 3,2 millones de personas mueren cada año debido a la falta de actividad física, lo que constituye el cuarto más importante factor de riesgo de muerte en todo el mundo (el 6% de las defunciones), tan solo superado por la hipertensión (13%), el consumo de tabaco (9%) y el exceso de glucosa en la sangre (6%)⁴.

En los últimos años ha crecido el interés por estudiar el efecto de las conductas sedentarias en el desarrollo y la progresión de los factores de riesgo y de la enfermedad cardiovascular desde una perspectiva diferente: no como un continuo inverso con la actividad física, definido como ausencia o escasez de esta, sino como un concepto independiente, de forma que pueden coexistir en una misma persona altos niveles de actividad física y mucho tiempo invertido en conductas sedentarias⁵.

A pesar de que no existe una definición estándar de sedentarismo, se puede considerar conductas sedentarias a las actividades realizadas estando despierto que implican estar sentado o recostado y conllevan un bajo consumo energético: de 1 a 1,5 veces el metabolismo basal⁵⁻⁷. Esta falta de concreción ha llevado a analizar y cuantificar las conductas sedentarias desde diferentes perspectivas: la más frecuente, estudiando mediante cuestionarios el tiempo invertido en comportamientos sedentarios durante el tiempo de ocio, como ver la televisión y jugar con videojuegos o pantallas de ordenador o analizando más específicamente el tiempo que se pasa sentado durante la jornada laboral.

Recientemente se van incorporado instrumentos de medida objetiva, como los acelerómetros⁸.

En este estudio queremos analizar la asociación entre el tiempo que un adulto trabajador de una gran empresa automovilística de Aragón permanece sentado a lo largo del día, tanto en su trabajo como en su tiempo de ocio, y la relación con los nuevos biomarcadores, como los de expresión de resistencia a la insulina e inflamación, presentes desde un inicio en la aterosclerosis, enfermedad multicausal pero con fisiopatología inflamatoria.

MÉTODOS

Diseño y población de estudio

El AWHs (*Aragon Workers' Health Study*) es un estudio epidemiológico de cohorte de diseño longitudinal prospectivo, basado en los datos obtenidos en los exámenes de salud anuales de los trabajadores de la factoría de General Motors España en Figueruelas (Zaragoza), cuyos diseño y metodología se han descrito previamente⁹. Cada año, se selecciona aleatoriamente a un tercio de los trabajadores participantes (edad, 40-55 años) para la realización de exploraciones complementarias de imagen vascular y la cumplimentación de cuestionarios adicionales. El presente trabajo es un estudio transversal que incluye a 929 sujetos estudiados durante el primer año (2011). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón. Asimismo se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes.

Variables clínicas y antropométricas

Los datos clínicos, bioquímicos y antropométricos se obtuvieron a partir de los exámenes de salud anuales llevados a cabo en el Departamento de Prevención de Riesgos Laborales de General Motors España, mediante procedimientos estandarizados, validados y certificados según la norma ISO 9001-2008.

Las concentraciones de glucosa, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y colesterol total se determinaron mediante análisis enzimáticos con el equipo ILab 650 de Instrumentation Laboratory. La apolipoproteína A1, la apolipoproteína B100, la lipoproteína (a) y la proteína C reactiva (PCR) se determinaron por nefelometría con el equipo IMMAGE 800 de Beckman Coulter. La insulina ultrasensible se determinó mediante inmunoanálisis de quimioluminiscencia con el equipo Access de Beckman Coulter. La glucohemoglobina se determinó mediante intercambio de cationes en columna de fase inversa usando el equipo ADAMS A_{1c} HA-810 de Arkray Factory. Los leucocitos se determinaron mediante el método Coulter (CoulterAC•T 5 diff AL, Beckman Coulter). Además, se calculó el índice de resistencia insulínica HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) como medida de resistencia a la insulina¹⁰ y el cociente de triglicéridos/cHDL como su expresión clínica¹¹. Las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad se calcularon usando la fórmula de Friedewald cuando los valores de triglicéridos eran < 400 mg/dl¹².

La medida de la presión arterial se llevó a cabo tras reposo físico de 5 min, con un oscilómetro digital OMRON M10-IT (OMRON Healthcare Co. Ltd., Japón), a partir del promedio de tres lecturas automáticas consecutivas. Se midieron asimismo el peso, la talla y el perímetro de cintura y se calculó el índice de masa corporal. Los participantes aportaron a su vez información acerca de su historia clínica, indicando antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular precoz, toma de medicamentos, tabaquismo y diagnóstico de hipertensión arterial o diabetes mellitus.

Actividad física y sedentarismo

Para la valoración de la actividad física, se utilizó la versión española validada¹³ del cuestionario de frecuencia de práctica de actividades utilizado en el *Nurses' Health Study* y el *Health Professionals' Follow-up Study*^{14,15}. Se preguntó al participante acerca del tiempo medio que dedicó a la práctica de 17 actividades deportivas diferentes durante el año anterior al día de la entrevista. Consta de 10 categorías: desde «nunca» hasta «más de 11 h a la semana». Además, se preguntó al voluntario cuántos meses al año realizó cada una de las diferentes actividades.

Para el cálculo de la actividad física total realizada por cada voluntario, se asignaron MET (equivalentes metabólicos) para cada actividad¹⁶, se multiplicaron por el número de horas a la semana que, según declaró el participante, realizaba dicha actividad, y se computó así el número total de MET-h/semana a partir del sumatorio de los MET-h de las diferentes actividades.

El cuestionario incluyó a su vez diversas preguntas sobre hábitos y estilos de vida, como horas de televisión o vídeo y horas sentado ante el ordenador, horas de sueño y horas que el participante permanece sentado, diferenciando entre un día laboral típico y un día típico de fin de semana.

Para la estimación del tiempo de sedentarismo, se utilizó la variable tiempo sentado, que incluyó las horas o fracción (en caso de ser < 1 h) que el trabajador declaró estar sentado cada día, tanto durante su jornada laboral como durante su tiempo de ocio, diferenciando entre un día habitual y uno de fin de semana. Posteriormente, se calculó la media ponderada a partir de las horas que el participante permaneció sentado los días laborales y el fin de semana.

Valoración de la dieta

Para la evaluación de la ingesta dietética, se utilizó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos previamente validado en España¹⁷, en el cual cada participante proporcionó información sobre los alimentos consumidos durante el año anterior al día de la entrevista. Se tuvo en cuenta las variaciones estacionales y las diferencias entre los patrones de consumo de días de trabajo y de fin de semana.

Variables sociodemográficas

Los participantes completaron, además, un cuestionario adicional sobre características sociodemográficas que incluía: fecha de nacimiento, estudios completados, número de años trabajados en la empresa, turno y tipo de trabajo desempeñado, estado civil, número de hijos y número de personas que conformaban su unidad familiar.

Definición de factores de riesgo cardiovascular

Los criterios para definir los diferentes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se basaron en las guías europeas de

práctica clínica. La hipertensión arterial se definió como valores de presión arterial > 140/90 mmHg (130/80 mmHg en participantes con diabetes mellitus) o tratamiento antihipertensivo en curso¹⁸. La hipercolesterolemia se definió como concentraciones de colesterol total > 190 mg/dl o tratamiento hipolipemiente en curso¹⁸. Asimismo, se consideró diabéticos a los voluntarios que presentaban al menos una de las siguientes características: concentración de glucosa en ayunas \geq 126 mg/dl o glucohemoglobina \geq 6,5% en al menos una determinación, diagnóstico de diabetes mellitus en una historia clínica previa o toma de medicación antidiabética¹⁹.

Análisis estadístico

Para la descripción de las principales variables se utiliza la mediana [intervalo intercuartílico] en el caso de variables cuantitativas, y para describir la prevalencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se utilizó la distribución de frecuencias. Las diferencias de sedentarismo entre grupos se analizaron mediante el contraste no paramétrico H de Kruskal Wallis o la prueba de la χ^2 , analizando de igual forma la tendencia entre el tercil de tiempo sentado mediante el test de Cuzick o el de Cochran-Armitage, según correspondiera. Efectuamos previamente pruebas de normalidad (concretamente, el test de Shapiro-Wilk), y en el caso de las variables PCR y HOMA-IR, realizamos una transformación logarítmica para su normalización y análisis como variables dependientes.

El análisis multivariable se realizó mediante regresión lineal, introduciendo como variable dependiente los parámetros de resistencia a la insulina triglicéridos/cHDL, insulina y HOMA-IR, y los parámetros de inflamación PCR y leucocitos. Como variable independiente, el tiempo que el trabajador permanece sentado en forma de variable continua. Se presenta el modelo bruto y otros dos modelos ajustados por posibles variables de confusión identificadas por estudios previos o por la relación biológica con la variable resultado, independientemente de que hubiera correlación en el análisis bivariado o no. El modelo A se ajusta por edad, categoría de índice de masa corporal (normopeso, sobrepeso y obesidad), tabaquismo (fumador, ex fumador y no fumador), consumo de alcohol (g/día), diagnóstico de diabetes mellitus (sí/no), tratamiento antihipertensivo (sí/no) y tratamiento hipolipemiente (sí/no). No se incluyó en el modelo la energía consumida (kcal/día), dada la importante correlación con el índice de masa corporal. El modelo B se ajusta además por MET-h/semana. Los modelos se muestran mediante el coeficiente ajustado y su intervalo de confianza del 95%.

El análisis estadístico se realizó con STATA 12.0 y SPSS 16.0, considerando todos los contrastes a dos colas y un nivel de significación del 5%.

RESULTADOS

Constituyeron la muestra final 861 trabajadores. Se excluyó a los que presentaban PCR \geq 3 mg/dl y/o una velocidad de sedimentación glomerular \geq 20 mm (durante la primera hora).

La descripción de las variables principales se muestra en la [tabla 1](#); se clasificó a los sujetos en tres grupos según el tercil de tiempo sentado. El tercil 1 incluyó a los trabajadores que permanecían sentados de 1,9 a 4,7 h/día; el tercil 2, de 4,8 a 6,4 h/día, y el tercil 3, > 6,6 h/día.

En el grupo de los más sedentarios (tercil 3), la edad era mayor y había mayor prevalencia de trabajadores con estudios superiores y trabajo administrativo. Los sujetos menos sedentarios (tercil 1)

Tabla 1
Características de los participantes por terciles de tiempo de posición de sentado

	Tercil 1 (1,9-4,7 h)	Tercil 2 (4,8-6,4 h)	Tercil 3 (> 6,6 h)	p	p (tendencia)
Sujetos, n	284	278	299		
Tiempo de posición de sentado (h)	4,0 [3,6-4,6]	5,5 [5,1-5,8]	7,8 [7,0-8,4]		
Edad (años)	51,8 [48,8-54,3]	51,9 [48,7-54,4]	52,0 [49,3-54,6]	0,011	0,006
Estudios completados (%)				< 0,001	< 0,001
Primarios	50,7	55,4	45,5		
Bachillerato	15,5	9,7	11,4		
Formación profesional	32,0	32,0	33,8		
Universitarios	1,8	1,8	9,0		
Tipo de trabajo (%)				< 0,001	< 0,001
Trabajo manual (peón de cadena)	95,4	95,0	77,3		
Trabajo de oficina	4,6	5,0	22,7		
Turno de trabajo (%)				< 0,001	< 0,001
Rotatorio mañana-tarde	72,9	68,0	55,2		
Rotatorio mañana-tarde-noche	21,5	21,6	21,7		
Central	1,1	3,6	18,1		
Noche	4,5	6,8	5,0		
IMC (Kg/m ²)	26,9 [25,1-29,0]	27,8 [25,7-30,0]	27,9 [25,9-30,8]	< 0,001	< 0,001
Perímetro de cintura (cm)	78,9 [72,9-87,5]	81 [74,7-89,3]	82,8 [75,0-91,7]	0,001	< 0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	124 [115,3-133,0]	123 [114,0-131,0]	125 [116,0-135,0]	0,141	0,421
Presión arterial diastólica (mmHg)	82 [76,00-89,00]	83 [76,78-88,00]	85 [79,00-91,00]	0,017	0,02
Colesterol total (mg/dl)	222,5 [198,5-247,0]	220,0 [200,8-244,0]	223,0 [197,0-245,0]	0,854	0,626
cHDL (mg/dl)	53 [46-60]	52 [44-59]	49 [43-56]	< 0,001	< 0,001
cLDL (mg/dl)	140,3 [120,4-161,1]	137,4 [119,2-157,6]	141,6 [118,0-159,8]	0,369	0,333
Triglicéridos (mg/dl)	116 [82,0-167,3]	127 [88,0-198,3]	140 [99,0-202,0]	< 0,001	< 0,001
Apolipoproteína A1 (mg/dl)	147 [136,0-160,8]	145 [134,0-159,0]	143 [133,0-155,0]	0,019	0,006
Apolipoproteína B100 (mg/dl)	102 [89,0-118,0]	102 [89,0-119,8]	105 [92,0-119,0]	0,302	0,202
Lipoproteína (a) (mg/dl)	19,5 [9,0-50,3]	21 [8,0-47,0]	19 [7,4-48,0]	0,663	0,421
Glucosa (mg/dl)	96,5 [89,0-103,0]	96,0 [89,0-103,0]	99,0 [91,0-107,0]	0,002	0,002
HbA _{1c} (%)	5,4 [5,3-5,6]	5,5 [5,3-5,7]	5,5 [5,3-5,7]	0,322	0,133
Insulina (μU/ml)	5,4 [4,1-7,8]	6,7 [4,8-9,2]	7,0 [4,7-10,3]	< 0,001	< 0,001
HOMA-IR	1,31 [0,97-1,86]	1,57 [1,13-2,25]	1,78 [1,11-2,54]	< 0,001	< 0,001
TG/cHDL	2,2 [1,39-3,85]	2,49 [1,50-4,15]	2,82 [1,80-4,42]	< 0,001	< 0,001
Proteína C reactiva (mg/dl)	0,16 [0,09-0,29]	0,18 [0,10-0,34]	0,22 [0,11-0,38]	0,003	0,001
Leucocitos (× 10 ³ /μl)	6,8 [6,1-8,2]	7,3 [6,1-8,7]	7,5 [6,4-9,0]	0,008	0,002
Energía total (kcal/día)	2.973,2 [2.521,5-3.548,0]	2.963,4 [2.485,2-3.507,4]	2.902,7 [2.326,7-3.561,1]	0,391	0,181
Hidratos de carbono (%)	46,8	47,2	45,8	0,247	0,101
Proteínas (%)	16,1	15,9	16,6	0,272	0,126
Lípidos (%)	37,1	36,9	37,6	0,758	0,584
Alcohol (g/día)	14,5 [5,1-31,5]	14,8 [6,4-31,9]	14,8 [5,9-32,7]	0,732	0,438
MET-h/semana	38,4 [21,7-49,4]	33,1 [20,4-46,1]	28,9 [17,8-43,4]	< 0,001	< 0,001
Hábito tabáquico (%)				0,364	0,139
No fumadores	35,5	29,0	29,6		
Fumadores	35,5	35,3	37,0		
Ex fumadores	29,0	35,7	33,3		
Diagnóstico de hipertensión arterial (%)	31,7	36,3	44,1	0,007	0,001
Diagnóstico de diabetes mellitus (%)	4,9	4,3	7,4	0,239	0,196
Diagnóstico de hipercolesterolemia (%)	78,5	78,8	75,6	0,589	0,391

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: glucohemoglobina; HOMA-IR: *homeostasis model assessment of insulin resistance*; IMC: índice de masa corporal; MET: equivalentes metabólicos; TG: triglicéridos.

Salvo otra indicación, los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico].

se asociaron con menores índices de masa corporal (terciles 1 a 3, 26,9, 27,8 y 27,9; $p < 0,001$) y perímetro de cintura (78,9, 81,0 y 82,8 cm; $p = 0,001$). Además, muestran menor presión arterial diastólica (82, 83 y 85 mmHg; $p = 0,017$), pero sin diferencias en la sistólica.

Hábito dietético

No se advirtieron diferencias significativas con respecto al patrón de ingesta entre los diferentes terciles de sedentarismo, la distribución de macronutrientes y el consumo calórico total, que

Tabla 2

Análisis de regresión lineal bruto y ajustado, entre las horas de posición de sentado (terciles) y biomarcadores de inflamación y resistencia a la insulina

	Bruto				Modelo A ^a				Modelo B ^b			
	$\beta \pm DE$	IC95%	R ² ajustado	p	$\beta \pm DE$	IC95%	R ² ajustado	p	$\beta \pm DE$	IC95%	R ² ajustado	p
PCR (mg/dl) ^c	0,12 ± 0,04	0,04-0,19	0,010	0,002	0,07 ± 0,04	0,00-0,15	0,089	0,043	0,08 ± 0,04	0,00-0,15	0,098	0,044
Leucocitos (× 10 ³ /μl)	0,22 ± 0,08	0,06-0,39	0,007	0,008	0,12 ± 0,08	-0,04-0,29	0,138	0,139	0,12 ± 0,08	-0,04-0,29	0,146	0,138
HOMA-IR ^c	0,12 ± 0,03	0,06-0,17	0,021	< 0,001	0,05 ± 0,02	0,00-0,10	0,306	0,043	0,05 ± 0,02	0,00-0,10	0,314	0,042
Insulina (μU/ml)	0,98 ± 0,26	0,47-1,49	0,016	< 0,001	0,44 ± 0,24	-0,03-0,92	0,197	0,060	0,46 ± 0,24	-0,01-0,94	0,207	0,057
TG/cHDL	0,36 ± 0,12	0,12-0,59	0,009	0,003	0,23 ± 0,12	0,00-0,45	0,098	0,050	0,23 ± 0,12	0,00-0,46	0,098	0,050
HbA _{1c} (%)	0,04 ± 0,02	-0,01-0,08	0,001	0,114	-0,01 ± 0,02	-0,04-0,03	0,505	0,659	-0,01 ± 0,02	-0,04-0,02	0,511	0,587

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; DE: desviación estándar; HbA_{1c}: glucohemoglobina; HOMA-IR: *homeostasis model assessment of insulin resistance*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PCR: proteína C reactiva; TG: triglicéridos.

^a Ajustado por edad, índice de masa corporal, tabaquismo, alcohol (g/día), diagnóstico de diabetes mellitus, tratamiento hipercolesterolemia, tratamiento antihipertensivo.

^b Además, ajustado por equivalentes metabólicos-h/semana.

^c Variable transformada logarítmicamente.

fue de 2.973 kcal en el tercil 1 a 2.902 kcal en el tercil 3 (p = 0,391).

Perfil lipídico

Mostraron el peor perfil lipídico los sujetos más sedentarios, con cifras de cHDL (p < 0,001) y apolipoproteína A1 menores (p = 0,019) y cifras de triglicéridos mayores (p < 0,001), concretamente 49, 143 y 140 mg/dl, respectivamente, en comparación con los 53, 147 y 116 mg/dl de la categoría con menor posición de sentado. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en sus cifras de colesterol total, apolipoproteína B100 y lipoproteína (a).

Parámetros de resistencia a insulina e inflamación

A excepción de la glucohemoglobina, que fue similar en los distintos terciles de tiempo sentado, los demás parámetros estudiados resultaron diferentes en los grupos definidos, con tendencia creciente a medida que pasamos del tercil menor al más sedentario en la glucosa (96,5, 96,0 y 99,0 mg/dl respectivamente; p = 0,002), HOMA-IR (1,31, 1,57 y 1,78 mg/dl; p < 0,001), insulina (5,4, 6,7 y 7,0 U/ml; p < 0,001), cociente triglicéridos/cHDL (2,2, 2,5 y 2,8; p < 0,001), leucocitos (6,8, 7,3 y 7,5 × 10³/μl; p = 0,008) y PCR (0,16, 0,18 y 0,22 mg/dl; p = 0,003).

En la tabla 2 se presentan los resultados del modelo multivariable de regresión lineal. El primer modelo representa el riesgo bruto y los modelos A y B presentan el riesgo ajustado por posibles variables de confusión. Se observa una asociación significativa de todos los parámetros estudiados con las horas de posición de sentado, excepto en el caso de la glucohemoglobina. Tras el ajuste por las variables de confusión descritas en «Métodos», el log PCR, el log HOMA-IR y el cociente triglicéridos/cHDL continúan asociándose de manera significativa con las horas de posición de sentado (coeficientes ajustados, $\beta = 0,07$, $\beta = 0,05$, $\beta = 0,23$ y $\beta = 0,44$). No hay variación en el coeficiente de regresión estandarizado tras el ajuste por la actividad física realizada.

DISCUSIÓN

El presente trabajo muestra que los trabajadores varones más sedentarios presentan peor perfil metabólico, con biomarcadores de resistencia a la insulina e inflamación más altos, independientemente de la actividad física realizada. Aunque desde hace años se conoce la asociación entre inactividad física y riesgo cardiovascular

incrementado, ha sido en los últimos 5 años cuando se ha fijado la atención en el tiempo de sedentarismo independientemente de la actividad física realizada.

La PCR es un marcador inflamatorio que tiene una evidencia clara de asociación inversa con la actividad física realizada^{20,21}; sin embargo, hay controversia acerca de si es la actividad física por sí misma lo que disminuye la PCR o es la pérdida de peso que conlleva^{21,22}. El hallazgo en nuestro trabajo de una asociación directa entre el tiempo sentado y marcadores de resistencia a la insulina e inflamación pese a la intensidad de la actividad física realizada respalda la hipótesis, reflejada también en otros estudios, de que el estado proinflamatorio no solo está asociado con la escasa actividad física, sino también con un tiempo de posición de sentado largo. Los coeficientes resultado del modelo son bajos, situación esperada y congruente con lo descrito en otros estudios similares cuando se trata de analizar factores que influyen en el desarrollo de una enfermedad multicausal.

Aunque la fisiopatología del sedentarismo no está suficientemente aclarada, este hallazgo es congruente con los mecanismos fisiopatológicos propuestos recientemente²³⁻²⁶. Algunos estudios realizados en animales han concluido que la influencia de la posición de sentado prolongada puede conllevar una pérdida de estimulación contráctil y esta, a su vez, puede originar una disfunción de la regulación de la enzima lipoproteinlipasa²⁷. Las concentraciones elevadas de glucosa, triglicéridos y ácidos grasos libres en la circulación pueden generar un exceso de radicales libres y desencadenar una cascada bioquímica de inflamación, disfunción endotelial, hipercoagulabilidad y aumento de la actividad simpática²⁸.

Por otra parte, se ha apuntado que la elevada asociación de hábitos dietéticos poco saludables con el sedentarismo puede ser un factor que esté confundiendo los resultados de algunos estudios. Hay una evidencia creciente de que las conductas sedentarias en adolescentes son un predictor de obesidad y diabetes mellitus en la edad adulta^{23,29}. Sin embargo, en nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias entre el número de calorías ingeridas o el porcentaje de principios inmediatos con los terciles de sedentarismo ni con los de la actividad física realizada. Posiblemente, la explicación se encuentre en la homogeneidad en los hábitos dietéticos que presenta esta muestra.

En España el porcentaje de población sedentaria se sitúa en un 47% (Ministerio de Sanidad, Gobierno de España, 2006). Sin embargo, resulta difícil comparar los resultados sobre la prevalencia de sedentarismo por la heterogeneidad de las definiciones usadas en los trabajos publicados, la mayoría se basan más en la

medida de inactividad física o en el tiempo que dedican a ver la televisión o jugar a videojuegos, sobre todo en el caso de los jóvenes. Sabemos que España es uno de los países más sedentarios de Europa, aunque ha mejorado en los últimos años³⁰.

Es necesario promover la actividad física a través de programas adecuados, pero a la vez también es muy complejo. No disponemos todavía de evidencias suficientes acerca de cuáles son las intervenciones con mejores resultados y más coste-eficientes. En este contexto, las líneas de investigación surgidas en estos últimos años, dedicadas a conocer la fisiopatología del sedentarismo, pueden resultar muy interesantes para la salud pública. Por un lado, por el aumento previsible de las conductas sedentarias en los próximos años en todos los países desarrollados y en vías de desarrollo y, por otro, por la repercusión que los resultados pueden tener en la recomendación de medidas de promoción de salud destinadas a disminuir el número de horas en posición de sentado continua, instaurando pequeñas pausas en las que se logre una activación muscular y un gasto energético ligeramente mayor, que parece podría tener importantes efectos beneficiosos desde el punto de vista cardiovascular³¹.

Sin embargo, la investigación sobre la influencia de las conductas sedentarias en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica es relativamente reciente. Los estudios epidemiológicos como el actual, teniendo en cuenta diferentes variables de ajuste, son necesarios para establecer hipótesis que luego se debe confirmar con otro tipo de diseños más controlados, prospectivos y con medidas objetivas que tengan en cuenta no solo el tiempo que permanecemos sentados, sino también los cambios posturales.

Esta información nos permitirá en los próximos años constatar y evaluar la trascendencia clínica de la asociación encontrada en estudios epidemiológicos transversales y la utilidad del sedentarismo como un factor predictivo de cambios en los biomarcadores relacionados con el inicio y la progresión de la enfermedad aterosclerótica.

Fortalezas y limitaciones

Este estudio se beneficia de un riguroso protocolo general aplicado a la calidad de cada una de las técnicas de medida bioquímicas y clínicas.

Las medidas de actividad física y sedentarismo obtenidas mediante cuestionario tienen sus limitaciones. Las primeras han sido validadas previamente con acelerómetros, no así las preguntas relativas al sedentarismo. Además, no podemos discernir si ese tiempo de posición de sentado es continuo o intermitente. Los instrumentos dedicados específicamente a estas medidas son incapaces de diferenciar claramente la posición de sentado del reposo, son caros y actualmente su uso no se ha generalizado.

Esta muestra no es representativa de la población general. Se ha incluido solo a los varones y, por su condición de trabajadores, existe un sesgo, puesto que son sanos o al menos no tienen enfermedades incapacitantes conocidas. Es probable que en la población general los niveles de sedentarismo e inactividad física sean distintos. Sin embargo, no existen argumentos para creer que las asociaciones descritas ocurran exclusivamente en la población de la que procede nuestra muestra.

Es posible que no se haya tenido en cuenta posibles factores de confusión o que los instrumentos de medida utilizados (cuestionarios) carezcan de la suficiente precisión para que no haya un efecto de confusión residual que afecte a nuestros resultados. De todos modos, el ajuste estadístico se ha realizado al punto de la mejor información disponible y, por lo tanto, supone el mejor nivel de evidencia para este análisis.

CONCLUSIONES

El presente trabajo demuestra que los trabajadores incluidos en el seguimiento del AWHS que son más sedentarios presentan peor perfil metabólico de riesgo cardiovascular y biomarcadores de resistencia a la insulina e inflamación más altos que los que permanecen menos tiempo en posición de sentado, independientemente de la actividad física realizada.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio se ha financiado en parte por el Fondo de Investigaciones Sanitarias FIS PS09/01936 y FIS PI10/00021.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. En: Published by the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank. Cambridge: Harvard University Press; 1996. p. 359.
- Bauman A, Bull F, Chey T, Craig CL, Ainsworth BE, Sallis JF, et al. The International Prevalence Study on Physical Activity: results from 20 countries. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2009;6:21.
- Guthold R, Ono T, Strong KL, Chatterji S, Morabia A. Worldwide variability in physical inactivity a 51-country survey. *Am J Prev Med.* 2008;34:486-94.
- World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Ginebra: World Health Organization; 2009. p. 11.
- Owen N, Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW. Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exerc Sport Sci Rev.* 2010;38:105-13.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9 Suppl):S498-504.
- Winkler EA, Gardiner PA, Clark BK, Matthews CE, Owen N, Healy GN. Identifying sedentary time using automated estimates of accelerometer wear time. *Br J Sports Med.* 2012;46:436-42.
- Ford ES, Caspersen CJ. Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2012;41:1338-53.
- Casasnovas JA, Alcaide V, Civeira F, Guallar E, Ibañez B, Borreguero JJ, et al. Aragon workers' health study—design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:45.
- Matthews 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; 28:412-9.
- Cordero A, Andres E, Ordonez B, Leon M, Laclaustra M, Grima A, et al. Usefulness of triglycerides-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio for predicting the first coronary event in men. *Am J Cardiol.* 2009;104:1393-7.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.
- Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, Sánchez-Villegas A, Martínez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr.* 2005;8:920-7.
- Chasan-Taber S, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Colditz GA, Giovannucci E, et al. Reproducibility and validity of a self-administered physical activity questionnaire for male health professionals. *Epidemiology.* 1996;7:81-6.
- Wolf AM, Hunter DJ, Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Corsano KA, et al. Reproducibility and validity of a self-administered physical activity questionnaire. *Int J Epidemiol.* 1994;23:991-9.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett Jr DR, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:1575-81.
- De la Fuente-Arriaga C, Ruiz ZV, Bes-Rastrollo M, Sampson L, Martínez-González MA. Reproducibility of an FFQ validated in Spain. *Public Health Nutr.* 2010;13:1364-72.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.

19. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S67–74.
20. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology*. 2002;13:561–8.
21. Mora S, Lee IM, Buring JE, Ridker PM. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA*. 2006;295:1412–9.
22. Obisesan TO, Leeuwenburgh C, Phillips T, Ferrell RE, Phares DA, Prior SJ, et al. C-reactive protein genotypes affect baseline, but not exercise training-induced changes, in C-reactive protein levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1874–9.
23. Martínez-Gómez D, Eisenmann JC, Gómez-Martínez S, Veses A, Marcos A, Veiga OL. Sedentarismo, adiposidad y factores de riesgo cardiovascular en adolescentes Estudio AFINOS. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:277–85.
24. Martínez-Gómez D, Eisenmann JC, Healy GN, Gomez-Martínez S, Diaz LE, Dunstan DW, et al. Sedentary behaviors and emerging cardiometabolic biomarkers in adolescents. *J Pediatr*. 2012;160:104–10. e2.
25. Ekelund U, Brage S, Griffin SJ, Wareham NJ, ProActive UKRG. Objectively measured moderate- and vigorous-intensity physical activity but not sedentary time predicts insulin resistance in high-risk individuals. *Diabetes Care*. 2009;32:1081–6.
26. Helmerhorst HJ, Wijndaele K, Brage S, Wareham NJ, Ekelund U. Objectively measured sedentary time may predict insulin resistance independent of moderate- and vigorous-intensity physical activity. *Diabetes*. 2009;58:1776–9.
27. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Exercise physiology versus inactivity physiology: an essential concept for understanding lipoprotein lipase regulation. *Exerc Sport Sci Rev*. 2004;32:161–6.
28. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:125–39.
29. Thomson M, Spence JC, Raine K, Laing L. The association of television viewing with snacking behavior and body weight of young adults. *Am J Health Promot*. 2008;22:329–35.
30. Varo JJ, Martínez-González MA, De Irala-Estévez J, Kearney J, Gibney M, Martínez JA. Distribution and determinants of sedentary lifestyles in the European Union. *Int J Epidemiol*. 2003;32:138–46.
31. Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, Cerin E, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Breaks in sedentary time: beneficial associations with metabolic risk. *Diabetes Care*. 2008;31:661–6.