

TRABAJO ORIGINAL

Presencia de insulinoresistencia en Síndrome metabólico.

Presence of the Insulin Resistance in Metabolic Syndrome

*Bonneau, Graciela Alicia*¹⁻²; *Castillo Rascon, María Susana*¹⁻²; *Pedrozo, W.R.*¹⁻²; *Ceballos, Blanca*²; *Leiva, Ruth*¹; *Blanco, Natalia*¹; *Berg, Gabriela*³.

1-Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones.

2-Hospital Público Provincial Dr. Ramón Madariaga.

3-Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires.

Resumen

Nos propusimos hallar valores de referencia de Insulina e indicadores de Insulinoresistencia (IR) como HOMA y QUICKI en una población control constituida por un grupo de Empleados Hospitalarios, identificar a los individuos con IR dentro de un subgrupo portador de Síndrome Metabólico (SM) y correlacionar la IR evaluada por los índices con los distintos componentes del SM.

Se estudiaron: un grupo de 87 sujetos con SM y otro grupo control de 74 sujetos sin SM, con distribución similar por sexo y edad. Se obtuvieron peso, talla, perímetro de cintura y presión arterial, según criterios de la OMS. Glucemia, lípidos y lipoproteínas con ayuno de 12 horas para clasificar a los SM, luego con 8 horas de ayuno para glucemia e insulinemia, con Control de Calidad interno y externo de la Fundación Bioquímica Argentina. Insulina por radioinmunoanálisis (CV=8%).

Los valores de corte hallados fueron: 12 mU/l para Insulina, 2,60 para HOMA y 0,33 para QUICKI. El 66% de los individuos con SM presentaron IR, tanto por HOMA como por QUICKI. Se halló correlación significativa con cintura ($p=0,01$), glucemia en ayunas ($p=0,01$) y triglicéridos ($p=0,04$).

Sólo 2/3 de los individuos portadores del SM presentaron IR, por lo tanto nos encontramos con dos entidades diferentes que comparten algunos Factores de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular.

(Rev Argent Endocrinol Metab 43:215-223, 2006)

Abstract

Quantification of insulin-resistance (IR) is a useful tool for evaluating its role in the physiopathology of high-frequency diseases and with high impact on the economy in public health, as well as for identifying high risk groups at its early stages

The Third Adult Treatment Panel (ATP-III) has published diagnostic criteria for the Metabolic Syndrome (MS), a cluster of abnormalities related to the IR state that increases the risk of cardiovascular disease.

Dirección Postal: Barrio Kennedy casa 62. Posadas, Misiones (3300)

Tel: 03752-452933. e-mail: grabonneau@yahoo.com.ar

Palabras clave: Insulinoresistencia, Síndrome metabólico, Factores de riesgo cardiovascular.

Key words: Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, Cardiovascular Risk Factors.

Recibido: 07-06-06

Aprobado: 23-08-06

The aim of this present study was to find the reference values of insulin, and for IR markers like HOMA and QUICKI in a healthy population constituted by a group of Public Hospital employees. Another objective was to identify subjects with IR within a sub-group carrier of MS, as defined according to the ATP-III criteria, and to correlate the IR, as evaluated by HOMA and QUICKI indexes, with the different components of the MS.

We studied two groups of adult subjects from both sexes, employees at Ramon Madariaga and Province Pediatric Public Hospitals in Posadas City, Misiones Province. One group was constituted by 87 subjects with MS, and the second group by 74 subjects without MS (Control Group). Both groups represented a similar distribution of sex and age. Weight, height and waist circumference were obtained in accordance with WHO standards. Blood pressure was measured with a mercury esphygmomanometer, lipids and lipoproteins were evaluated in 12-hour fast samples, in another blood sample obtained after an 8-hour period of fasting, glycemia and insulinemia were measured. HOMA and QUICKI indexes were calculated. Internal Quality Control was performed with a serum pool prepared in the laboratory, and the External Quality Control was carried out through the controls provided by the Argentine Biochemical Foundation. Insulin was determined by radioimmunoanalysis (CV=8%) in a private laboratory at Posadas City, and for the statistical analysis of the data, Epi Info 6.04 d and SPSS 11-5 version were used.

The cut off point for values found in the present study were: 12 mU/l for insulin, 2.6 for HOMA and 0.33 for QUICKI. To define IR, the 95 percentile for insulin and HOMA, and the 10 percentile for QUICKI were used, given the very strict criterion for the selection of the control group, (table 1). Sixty-six percent of the patients with MS presented IR, and no differences were observed when evaluating IR either for HOMA, or for QUICKI (figures III and IV). When correlating each of the parameters of the MS with the IR, HOMA and QUICKI indexes, significant correlations were found only with a waist ($p=0.01$), glycemia ($p=0.01$) and triglycerides ($p=0.04$).

Due to the wide variety of cut off points used to define IR, we suggest the finding of own values of reference as those obtained in the present study. According to the surrogate markers used in this study, two thirds of the patients within the MS group presented IR, showing that not all patients with MS are IR, and therefore IR alone would not explain the presence of the MS physiopathology (Rev Argent Endocrinol Metab 43:215-223, 2006)

Introducción

La insulinorresistencia (IR) se describe como una respuesta biológica inadecuada en el organismo, menor a la normal, a concentraciones fisiológicas de insulina y puede definirse como una disminución del efecto de la hormona, o sea, una disminución de la respuesta o de la sensibilidad de los efectores de la acción biológica de ella a una concentración de insulina dada, para estimular el consumo normal de glucosa por las células. Los efectores de la insulina incluyen, principalmente, a las células musculares, los adipositos, los hepatocitos y a las mismas células beta de los islotes pancreáticos⁽¹⁻³⁾.

La sensibilidad de los tejidos a la acción insulínica se ha estimado a través de varios métodos, siendo el "gold standard" la prueba del Clamp Euglicémico-Hiperinsulinémico. Sin embargo, también se han utilizado otras estrategias como el Modelo Mínimo (MinMod), el test de tolerancia a la Insulina, GIGMA (Continuos infusión of Glucose with Model

Assessment). Estos métodos son complicados, caros, necesitan tiempo, y son sólo aplicables para el estudio de un grupo reducido de sujetos. Su implementación en estudios de grandes poblaciones es difícil debido a que implican el uso de equipos complejos, toma de múltiples muestra sanguíneas y una cantidad de tiempo apreciable, que para algunas de estas pruebas puede exceder las 5 horas^(4,5).

Para estudios epidemiológicos y clínicos se han propuesto métodos indirectos más simples basados en la medida de los valores de insulina en ayunas, entre ellos el HOMA (Homeostasis Model Assessment = $\text{insulina en ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa en ayunas (mmol/l)}/22,5$) y el QUICKI (Simple insulin sensitivity check index = $1/[\log(\text{insulina}_p) + \log(\text{glucosa}_p)]$)^(4,6).

El HOMA descrito por Matthews en 1985, se ha convertido en una herramienta confiable en la determinación de IR en estudios epidemiológicos debido a su practicidad, bajo costo y buena correlación con el clamp euglicémico hiperinsulinémico.

Sin embargo, hasta ahora no existe un valor de corte internacionalmente aceptado para dicho índice, ya que el mismo difiere según la población evaluada, por diferencias étnicas, tal como fue demostrado por Haffner y col. entre mejicanos-americanos y blancos no hispánicos en el San Antonio Heart Study.⁽⁷⁾ También se observaron diferencias entre individuos euglucémicos y diabéticos, según lo descrito por Bonora.⁽⁸⁾

Los índices de IR predicen la arteriosclerosis y eventos cardiovasculares de forma independiente de otros factores de riesgo como los niveles de lípidos y glucosa en ayunas⁽⁹⁻¹¹⁾. Por esto es tiempo de considerar la inclusión de estos simples índices de insulino sensibilidad dentro de la rutina clínica⁽¹²⁾.

El SM, tan estrechamente ligado a la IR, presenta un estado en el cual coexisten alteraciones del tipo clínico, bioquímico y hemodinámico; también ha sido asociado con disfunción endotelial, hiperinsulinemia, hiperlipemia mixta, hipertensión arterial, los que muchas veces se manifiestan de forma ligera, discreta y moderada. Los individuos con SM tienen el doble de posibilidades de sufrir infarto o stroke, y el triple de posibilidades de morir como consecuencia de estos eventos comparados con individuos sin SM⁽¹³⁾.

Existen distintos modelos para definir el SM, basados en criterios clínicos, entre los que se encuentran el propuesto por la OMS, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y uno de los más difundidos, el propuesto por el Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP), en su publicación del III Panel de Tratamiento de Adultos (ATP-III)^(2,14). Todos presentan criterios similares en muchos aspectos, pero se diferencian en su posición respecto a las causas predominantes del síndrome. En nuestro trabajo nos basaremos en el propuesto en el ATP-III, que define al SM por la presencia de 3 o más de los siguientes criterios: Medida de cintura: ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres. Triglicéridos: ≥ 150 mg/dl. HDL colesterol: ≤ 40 mg/dl en hombres y ≤ 50 mg/dl en mujeres. Presión arterial: $\geq 130/85$ mmHg. Glucemia en ayunas: ≥ 110 mg/dl.

Muchos investigadores creen que la IR es un proceso fisiopatológico subyacente a factores de riesgo cardiovascular en el Síndrome Metabólico (SM). Evidencias recientes sugieren que la inmu-

nidad innata y la inflamación juegan un rol en el desarrollo de IR y predice el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2). De este modo la fisiopatología de la IR, el SM y los eventos cardiovasculares o arterioscleróticos pueden tener una base común inflamatoria⁽²⁾.

Los objetivos del presente trabajo fueron: hallar los valores de referencia de Insulina y de los indicadores de IR: HOMA y QUICKI, en una población control, representados por un grupo de Empleados Públicos Hospitalarios. A partir de los datos de HOMA y QUICKI, identificar a los individuos con IR dentro de un subgrupo portador de SM definido de acuerdo al ATP-III y además correlacionar la IR evaluada por los índices HOMA y QUICKI con los distintos componentes del SM.

Materiales y métodos

Pacientes:

Se estudiaron 2 grupos de adultos de ambos sexos, empleados de los Hospitales Públicos Dr. Ramón Madariaga y Provincial de Pediatría de la Ciudad de Posadas, provincia de Misiones. Un grupo de 87 sujetos con SM y otro grupo control de 74 sujetos sin ninguno de los 5 componentes del SM, con distribución por sexos y edades (30 a 60 años) similares.

Los criterios utilizados para la identificación de Síndrome Metabólico fueron los del Tercer Informe del Panel de Expertos National Cholesterol Education Panel (NCEP). Adult Treatment Panel III (ATP III).

Criterios de Exclusión:

Hipotiroidismo e hipertiroidismo, diabéticos ya diagnosticados, pacientes en tratamiento con hipolipemiantes, enfermedad infecciosa, hepática o neoplasias, pacientes con nefropatías y terapia de reemplazo hormonal.

Además, para el grupo control se excluyó a fumadores de más de 10 cigarrillos / día, sujetos con consumo de alcohol mayor a 30 g/día, BMI ≥ 30 kg/m² y glucemia en ayunas $\geq 1,0$ gr/lt.

Se obtuvieron parámetros antropométricos, en todos los pacientes se midió: la circunferencia de cintura como evaluador de la obesidad abdominal, siguiendo los criterios de la OMS (Organización

Mundial de la Salud):se efectuó la medición con una cinta métrica (graduada, flexible e inelástica) a una distancia intermedia entre el borde inferior de la última costilla y la cresta ilíaca, en un plano horizontal. Se palpó y marcó cada uno de estos puntos y se determinó el punto medio ⁽¹⁵⁾. Se midió el peso corporal y la estatura, para el cálculo del BMI (Índice de Masa Corporal): peso/ talla².

La presión arterial fue medida en ambos brazos en posición sentada con esfigmomanómetro de mercurio y estetoscopios de diafragma, promediando las 2 mediciones obtenidas.

Se llenó una ficha con datos personales (nombre completo, edad y sexo). Todos los pacientes y controles otorgaron su consentimiento firmado para la realización del estudio.

Muestras:

Se realizó una extracción de sangre con 12 horas de ayuno para el estudio de lípidos y lipoproteínas, una vez clasificados los pacientes con SM, se realizó otra extracción con 8 horas de ayuno previo para el estudio basal de glucemia e insulinemia. El suero se separó dentro de las 2 horas posteriores a la extracción y su procesamiento se realizó dentro de las 24 horas.

Las determinaciones bioquímicas realizadas fueron: Glucemia (CVinterensayo= 2,38%) y Triglicéridos (CV interensayo = 2,42%) que se medieron por métodos enzimáticos-colorimétricos en autoanalizador (Metrolab 2100), el Colesterol-HDL (CVinterensayo= 1,24%) por precipitación selectiva con ácido fosfotúngstico, y medida enzimática del colesterol del sobrenadante en autoanalizador (Metrolab 2100) todos los reactivos utilizados para las determinaciones bioquímicas fueron del laboratorio Wiener (Wiener Lab, Argentina). Se realizó control de calidad interno con pool de sueros preparado en el laboratorio y control de calidad externo a través de controles provistos por la Fundación Bioquímica Argentina.

La Insulina se determinó por medio de un radioinmunoanálisis en fase sólida por competencias utilizando insulina marcada con yodo 125 Coat-A-Count Insulin (DPC) (CV=8% inter e intraensayo); en un laboratorio privado de la ciudad de Posadas.

Para el análisis estadístico se utilizaron los programas Epi Info 6.04d y SPSS versión 11.5. Los valo-

res de referencia de insulinemia, HOMA y QUICKI fueron evaluados por percentilos y para realizar el análisis de correlación se utilizó el coeficiente de Pearson excepto para la variable Triglicéridos donde se utilizó el coeficiente de Spearman.

Resultados

Como puede verse en el gráfico N° I, la insulina de nuestra población control presentó una distribución normal, lo que nos permitió realizar el trabajo estadístico de percentilado para hallar nuestros valores de corte.

En la tabla N° I se muestran los valores de insulina, HOMA y QUICKI divididos en percentilos. El P 95 para insulina fue 12 mU/lit y para HOMA fue 2.6,

La tabla I muestra los valores de insulina, HOMA y QUICKI, de la población control, divididos en percentilos. El P95 para insulina fue de 12 mU/lit y para HOMA fue 2.6, en tanto que el P 10 para QUICKI fue 0.33.

El percentilo 95 % para insulina y HOMA aumenta nuestra sensibilidad de detección de personas

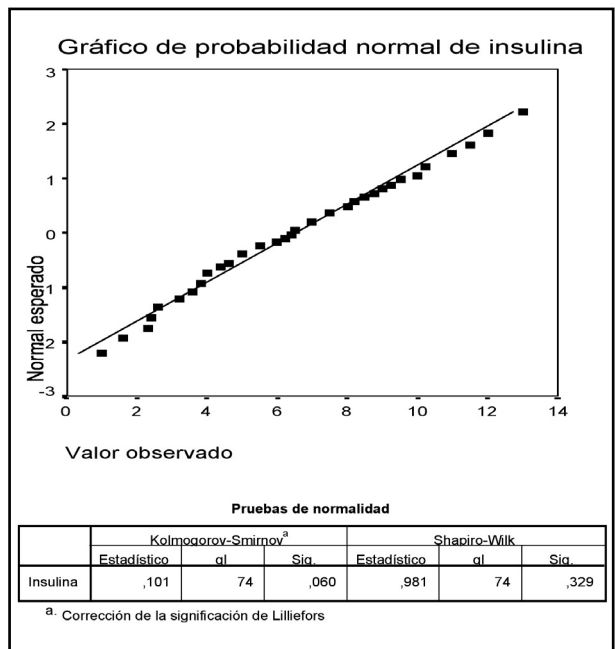


Gráfico N° I: Distribución de los valores de insulinemia de la población control de empleados públicos utilizados para el cálculo de los valores de referencia.

con IR aparentemente sanas por nuestro estricto criterio de selección.

Tabla N° I: Valores de referencia de insulinemia e índices de insulinorresistencia en el grupo control.

Percentilos (%)	INSULINA (mU/l)	HOMA	QUICKI
10	2	0.43	0.33
25	3	0.57	0.35
50	6	1.13	0.37
75	8	1.78	0.42
90	11	2.26	0.45
95	12	2.60	0.48

El gráfico II muestra en el grupo de pacientes con SM la distribución de sujetos según la presencia de 3, 4 ó 5 componentes del síndrome. La mayor parte de esta población se caracteriza por tener tres de los cinco criterios de selección según el ATP III.

Una vez definidos los valores de corte de HOMA según el P 95 se dividió al grupo de pacientes con SM en aquellos con $HOMA < 2,6$ o $\geq 2,6$. En el gráfico N° III puede verse que sólo el 66% de los pacientes con SM presentaron valores de HOMA que los clasificó como insulinorresistentes, demostrando aquí que no todos los pacientes con SM son IR o lo que es lo mismo, la IR sola no explicaría toda la fisiopatología del SM

Una vez definidos los valores de corte de QUICKI según el P 10 se dividió al grupo de pacientes con SM en aquellos con $QUICKI \leq 0.33$ o > 0.33 . En el gráfico N° IV puede verse que sólo el 66% de los pacientes con SM eran IR, por lo tanto para nuestra población de pacientes con SM era lo mismo evaluar IR por HOMA o por QUICKI.

En la tabla N° II se muestran las correlaciones de HOMA y QUICKI con los distintos componentes del SM. Las mejores correlaciones se obtuvieron con la circunferencia de cintura y con la glucemia basal. Sin embargo, también se encontró una correlación significativa con el índice TG/HDL: para HOMA ($r=0.314$, $p=0.03$) y para QUICKI ($r=0.315$, $p=0.03$).

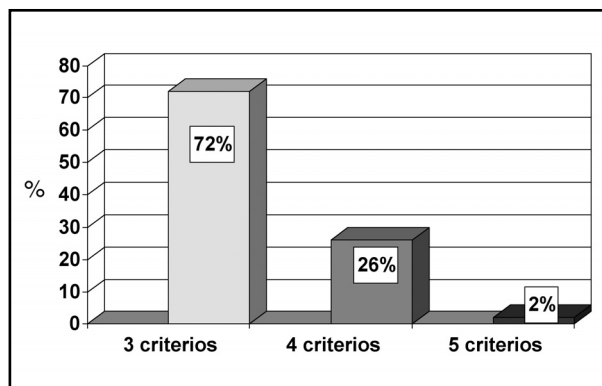


Gráfico N° 2: Distribución de la población con Síndrome metabólico según cantidad de criterios del ATP III.

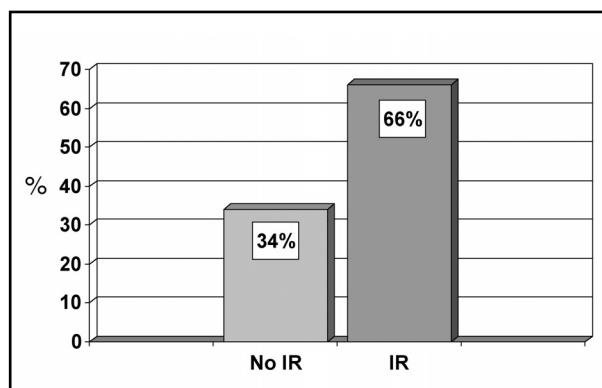


Gráfico N° 3: Insulinorresistencia en Síndrome metabólico según $HOMA \geq 2.60$

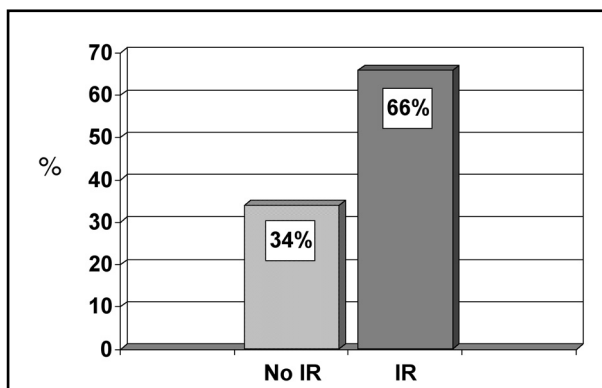


Gráfico N° 4: Insulinorresistencia en Síndrome metabólico según $QUICKI \leq 0.33$

Tabla N° II: Correlación de los índices de insulinorresistencia con cada uno de los criterios para clasificar Síndrome metabólico según ATP III.

CRITERIOS PARA SÍNDROME METABÓLICO	HOMA		QUICKI	
	r	p	r	p
Cintura	0.393	0.01	-0.352	0.01
Glucemia basal	0.386	0.01	-0.353	0.01
Triglicéridos	0.295	0.04 (<0.05)	-0.291	0.04 (<0.05)
col-HDL	-0.115	ns	-0.144	ns
Pres. Art. Sistólica	-0.066	ns	-0.133	ns
Pres. Art. Diastólica	0.267	0.06	-0.243	0.07

Discusión

El valor de corte para insulina hallado en este trabajo, es similar al reportado por algunos autores⁽¹⁶⁻¹⁹⁾, quienes sugieren como punto de corte 12 mU/lit, menor a 16 mU/lit sugerido por otros^(20,21). En general la mayoría de los trabajos refieren sus hallazgos a población general sin tener en cuenta la presencia de obesidad general, obesidad abdominal, dislipidemia e hipertensión arterial. Sin embargo, en nuestro trabajo se utilizó una población seleccionada con estrictos criterios de inclusión y exclusión. Reaven y el Consenso sobre diagnóstico de insulinorresistencia llevado a cabo en Buenos Aires en el año 2003, recomiendan utilizar este tipo de población para hallar valores de referencia, donde cada laboratorio debe utilizar sus propios valores debido a la ausencia de metodología estandarizada y a la gran variación intermetodológica^(22,23). En base a lo planteado se trabajó con el percentilo 95 para insulina y HOMA y el percentilo 10 para QUICKI, para definir IR.

Dentro de los métodos indirectos para evaluar IR, el índice HOMA es actualmente el más utilizado,

habiéndose comunicado resultados relacionados con el mismo en más de 500 trabajos publicados⁽²⁴⁾. Sin embargo, existen discrepancias sobre su valor normal, lo cual podría deberse a factores genéticos, medioambientales o por distintos criterios en la selección de la población estudiada. En el presente trabajo, por las características de la población evaluada, se utilizó el índice HOMA con una sola muestra de glucemia e insulinemia, el cual puede utilizarse en estudios poblacionales⁽²⁴⁾.

Como ya mencionamos, hay numerosos estudios en los cuales se determinó el índice HOMA, pero la mayoría fueron realizados en población general obteniendo valores de corte más altos que el presente trabajo, así por ejemplo Coniglio en el sur Argentino halla un valor de HOMA = 3,1⁽²⁵⁾ y Litwak, en Buenos Aires, trabajando con dadores de sangre, población presuntamente sana encuentra un HOMA = 3,0⁽²⁶⁾.

Diversos autores intentaron establecer valores de corte, Bonora y col., en 225 sujetos sin alteraciones metabólicas, tomando como punto de corte el límite inferior del quintilo de su población lo que corresponde a un valor de HOMA $\geq 2,77$ ⁽²⁷⁾ mientras que Ascaso y col. informa como valor de corte un HOMA $\geq 2,6$ ⁽¹⁶⁾. Graffigna y col., en Buenos Aires, reportan que el valor de corte hallado es de $1,17 \pm 1,04$, haciendo la salvedad de que se trata de una muestra pequeña y en una población joven, donde también demuestra que el índice HOMA varía de acuerdo a las características de la población evaluada.⁽¹⁹⁾

No son muchos los trabajos que incluyen el QUICKI como índice de IR, pero coinciden en utilizar el valor de 0.33 como límite de corte, similar al hallado en este estudio.^(16,20,28)

La frecuencia de IR en los individuos con SM según HOMA y QUICKI fue del 66%, lo cual coincide con lo que reportan otros autores^(20,28,29).

Esta ausencia de concordancia entre IR por HOMA y QUICKI con los criterios de SM del ATP III también la encuentra Lobo y col. cuando evaluaron 329 individuos en el Hospital Universitario Austral de Buenos Aires⁽²⁸⁾.

Algunos autores informan que los criterios del ATP III tienen baja sensibilidad (52%) y alta especificidad (85%) para predecir IR^(29,30).

Debido a que los criterios del ATP III parecen ser sólo modestamente exitosos al identificar individuos

insulinorresistentes, no proveen una vinculación fisiopatológica muy útil entre insulinorresistencia y SM ⁽²⁹⁾.

La discordancia entre el diagnóstico del SM y la incidencia de IR eleva interrogantes como el cuestionamiento sobre la utilidad clínica de hacer el diagnóstico del SM basándose en un número específico de criterios. Sin embargo, estos datos sugieren que ciertas combinaciones de criterios y el hallazgo de un número mayor de los mismos (cuatro o cinco versus tres), pueden ser más indicativos de IR. Sin embargo, el diagnóstico de SM es útil en identificar individuos con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular ⁽²⁹⁾.

Cuando comparábamos cada uno de los parámetros del SM según los criterios del ATP III con los índices de IR, HOMA y QUICKI, se halló que la medida de cintura ($p = 0,01$), glucemia en ayunas ($p = 0,01$) y la concentración de triglicéridos plasmática ($p = 0,04$) tenía correlación significativa con los índices de IR, no hallando correlación con presión arterial y con col-HDL disminuido. Es de señalar que para la variable presión arterial diastólica, si aumentamos el tamaño muestral observaremos un incremento en la significación estadística ($p = 0,06$).

No deberíamos tomar en cuenta a la glucemia en ayunas puesto que este parámetro se encuentra en el cálculo matemático de los índices HOMA y QUICKI.

No hay dudas que con un ensayo de insulina sin cruces con proinsulina y sus formas "split", altamente reproducible y con baja variabilidad intraindividuo, tendríamos el parámetro más estrechamente ligado a la IR, pero en ausencia de un ensayo estandarizado de insulina, es necesario el uso de indicadores secundarios, con utilidad clínica razonable para definir intervenciones por mayor riesgo de ECV.

La obesidad abdominal juega un rol muy importante en el desarrollo de la IR asociado al SM, en este trabajo se halló que la medida de circunferencia de cintura tenía una correlación altamente significativa con los índices de IR, lo cual coincide con numeros trabajos publicados ^(2,9,7,16,17,19,20,25,27,30-36). Esta amplia gama de evidencia científica nos está hablando de un indicador de IR y predictor precoz de ECV, el cual está al alcance de todos sin la necesidad de tecnología avanzada. Sin embargo, por sí sola no alcanza para identificar a todos los individuos IR, dado que como mencionamos anteriormente, se han descrito individuos con IR y sin obesidad abdominal ⁽³⁷⁾.

También, diversos autores relatan en sus estudios que han encontrado una significativa correlación entre la concentración de triglicéridos plasmáticos y los índices de IR, lo cual condice con nuestros datos ^(2,9,7,16,17,19,20,25,27,29-36). Hace aproximadamente 40 años que se sabe que existe una estrecha relación entre IR, hiperinsulinemia compensadora e hipertrigliceridemia, pero ahora se sabe que los niveles de insulina plasmática juegan un rol en la modulación hepática de la síntesis y secreción de triglicéridos. La hiperinsulinemia estimula la incorporación hepática de ácidos grasos libres para la síntesis de triglicéridos, y a esto se debe la hipertrigliceridemia que se encuentra muy frecuentemente en los individuos con IR ⁽³⁶⁾.

Recientemente se ha descrito la capacidad del índice TG/Col-HDL para predecir la IR. Mc Laughlin y col, utilizando curvas ROC encontraron que este índice tiene un likelihood ratio similar al del HOMA y la insulina en estimar la IR, comparados con el método estándar de oro ⁽³¹⁾. Sería interesante continuar los estudios sobre la capacidad de este índice dado que la medida de sus dos componentes resulta más sencilla, económica y está más estandarizada que la medida de insulina.

Conclusiones

Los valores de referencia de Insulina e Índices de IR encontrados en nuestra población nos permitirán su utilización en estudios posteriores.

Solo 2/3 de los individuos portadores del SM presentaron IR, por lo tanto nos encontramos ante dos entidades distintas que comparten algunos factores de riesgo para ECV, y que deben ser estudiadas en todos los individuos para poder prevenir otras enfermedades como la Diabetes.

Por otro lado, podemos sugerir la utilización de la medida de la circunferencia de cintura, una herramienta sencilla y sin costo, como predictor precoz de ECV.

Agradecimientos

A todo el personal de los hospitales públicos Dr. Ramón Madariaga y Provincial de pediatría de la ciudad de Posadas por su predisposición.

A las Bioquímicas Marian Martínez y Ana Cantelli, por su colaboración.

Bibliografía

1. **Fleitas Esteves A.** Síndrome X. Alto riesgo de enfermedad arterial. *Rev. Cubana Angiol. y Cir. Vasc.* 3(1):68-74; 2002.
2. **Bloomgarden ZT.** Definitions of the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care.* 27 (Nº3):824-830; 2004.
3. **Gonzalez, C.D., Santoro, S.G., Sinay, I.** Farmacología de la Insulinorresistencia: Situación actual y perspectivas. *Rev Argent de Endocrinol Metab* 41(3):159-169; 2004
4. **Valmore Bermude P.; Climaco Cano P.; Mayerlim Medina R.; y col.** Homeostasis Model Assessment (HOMA) en Pacientes Diabéticos tipo 2. *Med. Int. (Caracas)* Vol.16 (3); 2000.
5. **De Fronzo R. A., Tobin J.D., Andres R.** The glucose clamp technique: a method for quantification of beta cell sensitivity to glucosa and of tissue sensitivity to insulin. *Am. J. Physiol.* E214-E223; 1979.
6. **Skrha J, Haas T, Sindelka G, y col.** Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 89:135-41; 2004
7. **Haffner SM., Miettinen H., Stern M.** The Homeostasis Model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 20: 1087-1092. 1997.
8. **Bonora E., Targher G., Alberiche M., y col.** Homeostasis Model Assessment Closely Mirrors the Glucosa Clamp Technique in the Assessment of Insulin Sensitivity. *Diabetes care* 23: 57-63; 2000
9. **Bloomgarden ZT.** The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 27 (Nº2):602-609; 2004
10. **Kuczmarski RJ, Carroll MD, Flegal KM, Troyano RP.** Varying body mass index cut-off points to describe overweight prevalence among U.S. Adults: NHANES III (1988 to 1994). *Obes Res.* 5:542-548; 1997.
11. **Hulthe, J; Bokemark, L.; Wikstrand, J y col.** The Metabolic Syndrome, LDL particle size and atherosclerosis: The Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) Study. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 20(9): 2140-7; 2000.
12. **Reilly MP; Rader D J.** The Metabolic syndrome. *More Than the Sum of this Parts?* *Circulation.* 108:1546-1551. 2003.-
13. **Isomaa B y col.** Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 4: 683-689; 2001.
14. National Cholesterol Education Panel (NCEP). Adult Treatment Panel III (ATP III). *JAMA* 285:2486-97; 2001.
15. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization. WHO Technical Report Series, Nº 854:429-430; 1993.
16. **Ascaso JF, Pardo S, Real JT, y col.** Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 26:3320-5; 2003.
17. **Mc Auley K., Williams S., Mann J., y col.** Diagnosing Insulin Resistance in the General Population. *Diabetes Care* 24:460-464; 2001.
18. **Graffigna M., Litwak L., Abdala M., y col.** Determinación del Índice HOMA en sujetos presuntamente sanos. Estudio epidemiológico multicéntrico. (resultados preliminares). *Rev. Arg. de Endocrinología y Metabolismo* 42(1):12-19; 2005.
19. **Wolfthal D. y Buccini G.** Insulinorresistencia y Síndrome metabólico. *Bioquímica y Patología Clínica* 68(1): 42-43; 2004.
20. **Fontbonne A., Eschwege E., Cambien F., y col.** Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary Herat disease mortality in subjects with impaired glucosa tolerante or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetología* 32(5):300-304; 1989.
21. **Gastelú R. y Trebin C.** Valores de Referencia de Insulina e Índice HOMA para una Metodología ECLIA: *Bioquímica y Patología Clínica* 68(1): 44; 2004.
22. **Mc Laughlin T., Abbasi F., Reaven G. y col.** Utilización de marcadores Metabólicos para la identificación de Insulinorresistencia en sujetos obesos. *Ann. Intern. Med.* 139(10):802-804; 2003.
23. **Ruibal G.** Consenso sobre Diagnostico de Insulinorresistencia. *Rev de Endocrinología Gin. y Reproductiva* 1:24-27; 2003.
24. **Wallace T.A., Levy J.C., Matthews D.r.** Use y Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 27:1487-1495; 2004.

25. **Coniglio R., Pino M., Cailotto M. y col.** Índice de Insulinorresistencia y Síndrome metabólico en un grupo Poblacional del Sur Argentino. *Rev. Arg. de Cardiología* 3: 35-37; 2001.
26. **Litwak L , Graffigna M., Abdala M., y col.** Prevalencia de Factores de Riesgo Cardiovascular en sujetos presuntamente sanos. Estudio epidemiológico Multicéntrico (Capital federal y Gran Buenos Aires). *Rev. Arg. de Endocrinología y Metab.* 41:206-213; 2004.
27. **Bonora E., Kiechi S., Williet J. y col.** Prevalence of Insulin Resistance in Metabolic Disorders. The Bruneck Study. *Diabetes* 47:1643-1648; 1998.
28. **Lobo P.E., Martí M.L., Preiti M., y col.** Ausencia de concordancia entre Insulinorresistencia y el Síndrome metabólico ATP III. *Rev. Soc. Arg. de Diabetes* 38(3):163; 2004.
29. **Cheal K., Abassi F., Lamendola C., y col.** Relationship to Insulin Resistance of Adult Treatment Panel III Diagnostic Criteria for Identification of the Metabolic Syndrome. *Diabetes* 53:1195-1200; 2004.
30. **Liao Y., Kwon S., Wallace P. y col.** Critical evaluation of Adult Treatment Panel III Criteria in Identifying Insulin Resistance with Dyslipemia. *Diabetes Care* 27(4):978-983; 2004.
31. **Mc Laughlin T., Reaven G., Abbasi F., y col.** Is there a Simple Way to Identify Insulin-Resistant Individuals al Increased Risk of Cardiovascular Disease? *The American Journal of Cardiology* 96:399-404; 2005.
32. **Ascaso JF., Romero P, Real JT., y col.** Abdominal obesity, Insulin resistance and metabolic syndrome in a southern European population. *European Journal of Internal Medicine* 14: 101-106; 2003.
33. **Hanley A., Karter A., Festa A., y col.** Factor Analysis of metabolic Syndrome Using Directly Measured Insulin Sensitivity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 51: 2642-2647; 2002
34. **Solymoss C., Bourassa M., Campeau L., y col.** Effect of Increasing Metabolic Syndrome Score on Atherosclerotic Risk Profile and Coronary Artery Disease Angiographic Severity. *The American Journal of Cardiology* 93:159-165. 2004.
35. **Wahrenberg H., Hertel K., Leijonhufvud B., y col.** use of waist circumference to predict Insulin Resistance: retrospective study. *BMJ Journal* 330: 1363-1364; 2005.
36. **Reaven G.** Compensatory Hyperinsulinemia and the Development of an Atherogenic Lipoprotein Profile: the Price paid to Maintain Glucose Homeostasis in Insulin-Resistant Individuals. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 34: 49-62; 2005.
37. **Flegal KM, Carroll MD, Ogden CI, Jonson CL.** Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 288:1723-7. 2002.