
TRABAJO ORIGINAL

Insulinorresistencia y su relación con medidas antropométricas y presión arterial en un grupo de empleados hospitalarios, aparentemente sanos

Insulin resistance and its relation to anthropometric measurements and blood pressure in a group of apparently healthy hospital employees

Bonneau G.A.^{1,2}, Fridrich A.², Pedrozo W.R.^{1,2}, Castillo Rascón M.S.^{1,2}, Albrekt A.L.^{1,2}

¹Hospital Público Provincial Dr. Ramón Madariaga-Ministerio de Salud Pública de Posadas-Misiones

²Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales-Universidad Nacional de Misiones (UNaM)

RESUMEN

La resistencia insulínica es una disminución de la función biológica de la insulina caracterizada por requerir un alto nivel de insulina plasmática para mantener la homeostasis metabólica. Su presencia está asociada con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Nos propusimos conocer la frecuencia de hiperinsulinemia e insulinorresistencia en empleados del hospital Dr. Ramón Madariaga, correlacionar la insulinorresistencia a través del índice HOMA con edad, presión arterial, obesidad y obesidad abdominal y evaluar su relación con sexo, presión arterial, obesidad y obesidad abdominal. Se estudiaron 170 sujetos de ambos sexos que tenían entre 27 y 74 años de edad, de los cuales 134 fueron de sexo femenino y 36 de sexo masculino. Se obtuvieron datos antropométricos y presión arterial. Se realizó una extracción sanguínea con un ayuno de 12 horas para las determinaciones bioquímicas. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa Epi-info 2000, con un nivel de confianza del 95 % y un nivel de significación <0.05. Las frecuencias de insulinorresistencia e hiperinsulinemia que se obtuvieron fueron de 7.1 % y 8.2 % respectivamente. El índice HOMA mostró una correlación altamente significativa ($p < 0.001$) para circunferencia de cintura (obesidad abdominal), índice de masa corporal y presión arterial. Cuando evaluamos el comportamiento del índice HOMA entre las diferentes categorías de presión arterial, IMC y circunferencia de cintura, encontramos diferencia significativa ($p < 0.001$), para todos ellos. La valoración de la insulinorresistencia demostró la clara relación existente entre obesidad, obesidad abdominal e hipertensión. Esto permitirá identificar a los individuos con mayor riesgo para las enfermedades cardiovasculares y así poder implementar medidas terapéuticas (dieta, actividad física y/o farmacológicas) para poder retrasarlas o impedir las, dando a nuestros pacientes una mejor calidad de vida. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 8-15, 2011**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: Enfermedad Cardiovascular - Insulinorresistencia - Factores de Riesgo cardiovascular

ABSTRACT

According to 2008 data from the Ministry of Public Health of the Province of Misiones, cardiovascular disease is the main cause of mortality in that province, with a proportional mortality ratio of 28.3 %, and with a process known as arteriosclerosis as the main responsible factor. Arteriosclerosis is a chronic inflammatory process where endothelial dysfunction plays a major role. Insulin resistance (IR), described as a condition in which there is a decrease in the biological function of insulin and high plasma levels of insulin are required to maintain metabolic homeostasis, promotes atherosclerotic development and its presence is associated with an increased risk of cardiovascular disease. Our aim was to determine the frequency of hyperinsulinemia

Correspondencia: Graciela Bonneau. Dirección: Av. Las Heras 2505- Posadas Misiones (3300). Tel.: 03752-467958.

Email: graciela_bonneau@yahoo.com.ar

Recibido: 10-06-2010. Aceptado: 30-08-2010

and IR in a group of employees at the Public Provincial Hospital Dr. Ramón Madariaga, to correlate IR with age, blood pressure, general and abdominal obesity and to evaluate our subjects' performance using the HOMA index. One-hundred and seventy subjects of both genders (134 females and 36 males) with an age range between 27 and 74 years old were studied. Participation in the trial was voluntary and written consent was obtained using an authorization model based on the Declaration of Helsinki. Weight, height and waist circumference data were recorded under WHO standards. Subjects were classified as normal, overweight and obese depending on their Body Mass Index. Blood pressure was measured with a mercury sphygmomanometer and following the American Heart Association recommendations. Blood samples were collected after 8 hours of fasting and glucose was measured by enzymatic colorimetric methods (CV = 2.38 %). Insulin was measured by radioimmunoanalysis (CV=8 %). The Internal Quality Control was performed with a serum pool prepared in the laboratory, and the External Quality Control was carried out with controls provided by the Argentine Biochemical Foundation. All the statistical analyses were performed using the Epi-info 2000 program, with a confidence interval of 95 % and a significance level <0.05. The frequencies of IR and hyperinsulinemia obtained were 7.1 % and 8.2 %, respectively. The HOMA index showed a highly significant correlation ($p<0.001$) for waist circumference (abdominal obesity), body mass index (obesity) and blood pressure. When assessing the HOMA index performance, it was found that individuals with abdominal obesity had a higher IR ($p<0.001$). In addition, the IR index mean value increased with body mass index ($p<0.001$). Subjects with prehypertension and hypertension showed higher HOMA values as compared to subjects with normal blood pressure ($p<0.001$), when the evaluation was performed according to the different blood pressure categories. The assessment of insulin resistance showed a clear relationship between obesity, abdominal obesity and hypertension. This assessment will make it possible to identify individuals at increased risk for cardiovascular disease so as to implement treatment measures (diet, physical activity and / or pharmacological treatment) to delay or prevent the occurrence of disease, offering our patients an improved quality of life. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 8-15, 2011**

No competing financial interests exist.

Key words: Cardiovascular disease - Insulin resistance - Cardiovascular Risk factors

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo entero. Anualmente ocurren 5.3 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares en países desarrollados y 8 a 9 millones en países en desarrollo⁽¹⁾. En la Argentina, en el año 2003, sobre un total de 302.064 muertes, 95.090 se produjeron por causas cardiovasculares⁽²⁾. En la provincia de Misiones, de acuerdo a datos aportados por el Ministerio de Salud Pública, correspondientes al año 2008, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte con una razón de mortalidad proporcional del 28,3 % y el proceso conocido como arteriosclerosis, su principal responsable⁽³⁾. En la actualidad, la aterosclerosis es concebida como un proceso inflamatorio crónico en el cual la disfunción endotelial juega un papel crucial. Numerosos factores de riesgo intervienen para su silencioso desarrollo a través del tiempo los cuales han sido bien definidos y estudiados⁽⁴⁾.

La insulinorresistencia (IR) promueve el desarrollo de aterosclerosis acelerada y puede definirse como una disminución de la respuesta o de la sensibilidad de los efectores de insulina para estimular el consumo normal de glucosa por las células⁽⁵⁾.

La resistencia a la acción de esta hormona se compensa mediante un aumento en su secreción por parte de la célula β , resultando en la llamada "hiperinsulinemia compensadora" para mantener los niveles de glucemia adecuados⁽⁶⁾. Su presencia asociada a otros factores de riesgo es un predictor universalmente aceptado de Diabetes tipo 2, y aún en individuos sin diabetes está asociada con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, más frecuentemente en individuos con sobrepeso y/o obesidad⁽⁵⁾.

Algunas investigaciones sugieren que la sensibilidad a la insulina disminuye con el aumento de la edad. El mecanismo fundamental no está claro, pero se considera que gran parte se debe al incremento de la grasa intraabdominal que ocurre con la edad⁽⁷⁾.

Tanto la prehipertensión como la hipertensión están asociadas al riesgo de un evento cardiovascular. Durante años, se ha estudiado la relación entre la IR y la hipertensión arterial⁽⁸⁻¹⁰⁾. La insulina estimula el sistema nervioso simpático, produce retención renal de sodio y modifica en forma directa mecanismos vasculares. La ausencia de los efectos vasodilatadores, debido a resistencia insulínica y/o a la mayor manifestación de los efectos hipertensores, podrían ser el nexo entre la insulina y la hipertensión arterial^(5,11-13).

Numerosas investigaciones indican que tanto la IR como la hiperinsulinemia tienen un papel en la etiología de la hipertensión arterial, en especial cuando están asociados a la obesidad^(14,15).

En el Framingham Heart Study donde se estudiaron a 5.881 individuos, se encuentra que la obesidad está fuertemente relacionada con la IR y el incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular por unidad de incremento del Índice de Masa Corporal (IMC) fue de un 5 % para hombres y 7 % para mujeres⁽¹⁶⁾. La relación entre IR y obesidad es evidente en toda la gama de peso corporal. Aunque esta relación se ve con medidas de adiposidad como el IMC, que reflejan la adiposidad general, es importante tener en cuenta que no todos los sitios de la adiposidad son iguales. La obesidad central o abdominal está más fuertemente vinculada a la IR y a enfermedades cardiovasculares que los depósitos de grasa periférica^(14,17-20).

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 Euglucémico-Hiperinsulinémico. 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 = insulina en ayunas ($\mu\text{U/ml}$) x glucosa en ayunas ($\text{mmol/l}/22,5$). 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 y es tiempo de considerar la inclusión de estos simples índices de insulinosensibilidad dentro de la rutina clínica⁽²¹⁾.

Con el fin de conocer la relación entre la IR y los factores de riesgo cardiovascular en nuestra región, nos propusimos conocer la frecuencia de hiperinsulinemia e insulinoresistencia en empleados aparentemente sanos del hospital Dr. Ramón Madariaga, correlacionar la insulinoresistencia a través del índice HOMA con edad, presión arterial, obesidad y obesidad abdominal y evaluar su relación con sexo, presión arterial, obesidad y obesidad abdominal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

Se estudiaron 170 sujetos de ambos sexos, con edades entre 27 y 74 años, media \pm desvío estándar de $50,96 \pm 8,82$ años. Ciento treinta y cuatro fueron

de sexo femenino y 36 de sexo masculino. Todos empleados del Hospital Dr. Ramón Madariaga de Posadas-Misiones, quienes prestaron su consentimiento para realizarse el estudio, durante el mes de noviembre del año 2009.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos todos aquellos individuos que presentaban diabetes, glucemia en ayunas alterada (todos aquellos que tenían glucemia > 100 mg/dl), hipo o hipertiroidismo, embarazadas, enfermedad infecciosa, renal, hepática o neoplasias y pacientes en tratamiento con hipolipemiantes o terapia de reemplazo hormonal.

Metodología de trabajo

La presión arterial (PA) fue tomada utilizando esfigmomanómetro de mercurio, en posición sentado, luego de 15 minutos de reposo, según normas de la American Heart Association. Se realizaron dos mediciones en el brazo derecho, con intervalos de 5 minutos entre cada una. Se utilizó el promedio de las dos mediciones y de acuerdo a esto los individuos fueron clasificados en: normotensos quienes tenían $PA < 120 / 80$ mmHg; prehipertensos aquellos con $PA \geq 120 / 80$ mmHg y $< 140 / 90$ mmHg e hipertensos si los valores de la PA fueron $\geq 140 / 90$ mmHg y/o individuos tratados⁽²²⁾.

La medida de la circunferencia de cintura, en centímetros y milímetros, se realizó en el punto medio de la zona abdominal entre el último arco costal y la cresta ilíaca con una cinta métrica inextensible, según criterios de la OMS. Se consideró obesidad abdominal cuando la circunferencia de cintura era ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm. en mujeres de acuerdo a los criterios del ATP III⁽²³⁾.

El peso, en kilogramos y gramos, fue determinado en balanza de pie con altímetro; la talla se midió en metros y centímetros, en posición de pie, con el paciente sin calzado ni objetos en la cabeza en posición Frankfurt, con los talones juntos, los hombros relajados y ambos brazos al costado del cuerpo; luego de realizar una inspiración profunda. Con estas medidas se estimó el índice de masa corporal o IMC (peso/talla²), para clasificarlos según corresponda en: normopeso $IMC \geq 18,50$ kg/m^2 y < 25 kg/m^2 ; sobrepeso ≥ 25 kg/m^2 y < 30 kg/m^2 y obeso ≥ 30 kg/m^2 .

MUESTRAS

Se realizó una extracción sanguínea con un ayuno de 8 horas para las determinaciones bioquímicas.

La glucemia, se realizó por método enzimático colorimétrico con colorimetría final según Trinder (CV interensayo= 2,38 %). Las muestras fueron procesadas en un autoanalizador Selectra Vitalab 2, con calibradores y sueros controles normal y patológico comerciales, con control de calidad interno de "pool" de sueros preparado en el laboratorio central del Hospital Dr. Ramón Madariaga. También se realizó control de calidad externo por suscripción a 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-ACount Insulin (DPC) (CV=8 % inter e intraensayo); en el laboratorio del Instituto de Previsión Social de la ciudad de Posadas. Con los datos de glucemia e insulinemia calculamos el índice de IR, tomando como valores de corte para insulina de 12 µU/ml y para HOMA 2,6. Éstos fueron hallados en trabajos previos realizados en nuestra población⁽²⁴⁾.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se utilizaron las medias y los desvíos estándares. La normalidad se evaluó utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y chi-cuadrado para la prueba de Kruskal-Wallis. El análisis de correlación con el test de Spearman o la prueba de Pearson, según correspondiera. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa Epi-info 2000, con un nivel de confianza del 95 % y un nivel de significación <0.05.

El presente trabajo contó con el aval del departamento de Docencia e investigación del hospital público provincial Dr. Ramón Madariaga.

RESULTADOS

El número de pacientes estudiados fue de 170, de los cuales 134 fueron de sexo femenino y 36 de sexo masculino. En la tabla I se describe los valores medio y desvío estándar de cada una de las variables analizadas.

Las frecuencias de Insulinorresistencia e Hiperinsulinemia fueron de 7.1 % (n = 12) y 8.2 % (n = 14) respectivamente. (Figura 1)

El HOMA mostró una correlación altamente significativa con circunferencia de cintura (obesidad abdominal), IMC y presión arterial. (Tabla II)

Cuando evaluamos el comportamiento del índice HOMA, encontramos diferencias altamente significativas con presión arterial, obesidad y obesidad abdominal. (Tabla III)

TABLA I: Características clínicas y bioquímicas de 170 individuos

Variables	Media ± DS
Edad (años)	50.96 ± 8.82
Circunferencia de cintura (cm)	
Masculino	95.83 ± 9.79
Femenino	87.54 ± 11.63
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27.46 ± 5.17
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	123.16 ± 15.74
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	87.64 ± 65.65
Glucemia en ayunas (mg/dl)	81 ± 11
Insulinemia en ayunas (µU/ml)	4.75 ± 4.52
HOMA	0.97 ± 0.96

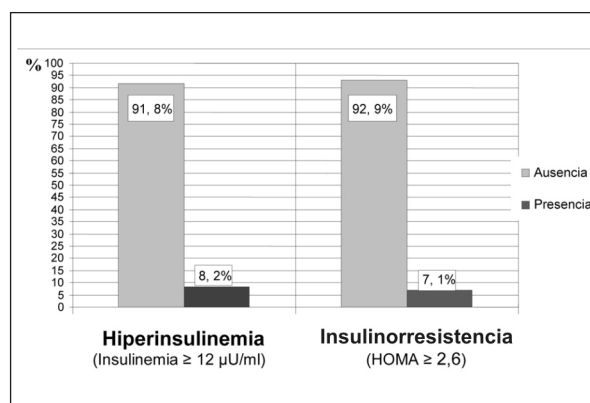


Figura 1: Frecuencia de hiperinsulinemia e insulinorresistencia en 170 individuos.

TABLA II: Correlación del índice HOMA con edad, índice de masa corporal, circunferencia de cintura y presión arterial en empleados del Hospital Dr. Ramón Madariaga (n=170)

Parámetro	rho	p
Edad (años)	0.01 ¹	NS
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	0.46 ²	< 0.01
Circunferencia de cintura (cm)	0.49 ²	< 0.01
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	0.18 ²	<0.01
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	0.21 ²	< 0.01

¹Rho de Pearson. ²Rho de Spearman

TABLA III: Comportamiento del índice HOMA con sexo, presión arterial, obesidad y obesidad abdominal en 170 individuos

Parámetro		HOMA ³	p
Sexo	Femenino (n=134)	0.91 ± 0.89 (0.76 - 1.06)	NS ²
	Masculino (n=36)	1.21 ± 1.25 (0.79 - 1.63)	
Obesidad abdominal (medida circunferencia de cintura en hombres ≥102cm y mujeres ≥88cm)	No (n=103)	0.72 ± 0.81(0.57 - 0.88)	< 0.01 ²
	Si n=67 (40%)	1.36 ± 1.09 (1.09 - 1.63)	
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	Normopeso (n=61)	0.57 ± 0.49 (0.44 - 0.70)	< 0.01 ¹
	Sobrepeso (n=61)	0.90 ± 0.93 (0.66 - 1.14)	
	Obeso n=48 (28%)	1.58 ± 1.20 (1.24 - 1.94)	
Presión arterial (mmHg)	Normotenso (n=42)	0.70 ± 0.64 (0.50 - 0.90)	< 0.01 ¹
	Prehipertenso (n=53)	0.90 ± 0.96 (0.64 - 1.17)	
	Hipertenso n=75 (44 %)	1.16 ± 1.09(0.91 - 1.41)	

¹Chi cuadrado para la prueba de Kruskal-Wallis. ²U de Mann-Whitney. ³Los valores de la variable HOMA son representados en forma de media ± desviación estándar y los correspondientes intervalos de confianza al 95 %.

DISCUSIÓN

Las frecuencias de insulinoresistencia e hiperinsulinemia encontradas en la población estudiada fueron 7.1 % y 8.2 %, respectivamente. Encontramos valores muy inferiores a lo publicado por otros autores quienes refieren frecuencias de insulinoresistencia que oscilan entre 15 % y 39.6 %⁽²⁵⁻²⁸⁾. Las diferencias encontradas probablemente se deban a los criterios de selección de la población en estudio, donde habitualmente se incluye población general sin tener en cuenta algunos criterios de exclusión que fueron utilizados en este trabajo, como diabetes o glucemia en ayunas alterada. También cabe aclarar que el 28 % de nuestra población era obesa mientras que entre el 50 y 60 % de los individuos de los trabajos mencionados presentan obesidad^(25,27,28).

Al igual que otros autores, podemos decir que tanto el índice HOMA como la insulina sérica tienen una eficacia equivalente en la valoración de la IR en sujetos no diabéticos⁽²⁹⁻³¹⁾.

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.

Las evidencias de la asociación de la edad con la IR son muy discordantes. El grupo EGIR (Grupo Europeo para el Estudio de la Insulinoresistencia), al igual que en éste no encuentra asociación alguna y concluye que el efecto de la edad en la acción de la insulina podría ser explicado por los cambios en la composición corporal de cada individuo y no con la edad "per se"⁽³²⁾.

La obesidad está propuesta como etiología en la resistencia a la insulina y fue puesta de manifiesto en muchos estudios epidemiológicos^(8,9,14,15). En el presente trabajo se encontró una asociación significativa entre ambas, siendo éstas precursoras al desarrollo de una enfermedad cardiovascular.

La correlación altamente significativa encontrada en este estudio entre la circunferencia de cintura y el índice HOMA, es un elemento de gran valor para apoyar la hipótesis de la acumulación de grasa central como una de las alteraciones primarias que desencadenan la secuencia de acontecimientos que promueven la IR. Se han señalado diversos mecanismos que relacionan este tejido adiposo con una menor respuesta a las acciones de la insulina y nos permiten fundamentar los resultados obtenidos en nuestro estudio^(12,33,34).

Hemos hallado una correlación significativa entre PA e IR. Estos hallazgos se fundamentan en que la insulina produce activación del sistema nervioso simpático y absorción de sodio, originando un incremento en la resistencia periférica vascular y en la presión arterial^(5,12-15, 34,35).

Al evaluar si había diferencias significativas en el comportamiento del índice HOMA entre géneros, no hallamos variaciones de este indicador entre nuestros pacientes. Resultados similares han hallado otros autores^(25,36).

No obstante, hemos encontrado diferencias significativas con los demás parámetros evaluados, como la obesidad abdominal y estos resultados hallados coinciden con varios estudios realizados por otros autores^(14,25,37, 38). Esta amplia gama de evidencia científica nos está hablando de un indicador de IR y que podría ser utilizado como predictor precoz de un evento cardiovascular⁽³⁹⁾. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se han descrito casos de individuos con IR y sin obesidad abdominal⁽²⁴⁾.

Si bien, la obesidad es un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, muchos estudios afirman que la obesidad abdominal obtenida por la medida de circunferencia de cintura está aún más asociada con eventos cardiovasculares que el índice de masa corporal^(14,18-20,40).

Numerosos trabajos hablan que el aumento de masa grasa corporal produce insulinorresistencia^(25,26,41,42). En nuestros pacientes se observó que el valor medio del índice de IR, HOMA, aumenta a medida que lo hace el IMC, o sea, los individuos con sobrepeso y obesos presentan mayor IR comparados con los normopeso.

También hemos hallado diferencia significativa cuando evaluamos el comportamiento del índice HOMA con las diferentes categorías de acuerdo a la PA, donde los individuos con prehipertensión e hipertensión presentaban valores medios de este indicador de IR mayores con respecto a los pacientes normotensos. Debemos aclarar que nuestros valores medios del índice HOMA son más bajos que los obtenidos en otros estudios^(8,43). Sabemos que la insulinorresistencia tiene un mecanismo fundamental en la hipertensión⁽⁸⁾ y su mecanismo fisiopatológico es bien conocido, pero son escasos los trabajos que plantean a la insulinorresistencia desde el punto de vista de la prehipertensión, donde este estado parece ser una etapa de transición en el camino hacia la diabetes mellitus y episodios cardiovasculares con resistencia a la insulina y disfunción endotelial^(8,9,43).

Es importante tener en cuenta que no en todos los pacientes hipertensos se comprueba la resistencia a la insulina y, por otra parte, muchas personas con hiperinsulinemia e IR no sufren hipertensión arterial. En diferentes estudios se observa que las distintas categorías de IMC podrían estar relacionadas con la prehipertensión e hipertensión y éstos están ligados a la IR. Además, muestran que la prevalencia de hipertensión y resistencia a la insulina están elevadas en los pacientes obesos^(8-10,13,15,25,44,45).

Podemos concluir diciendo que hemos observado que el 7.2 % de nuestra población de empleados hospitalarios es IR, y es importante identificar a estos individuos para poder implementar medidas terapéuticas que interrumpan la evolución a un evento cardiovascular.

También pudimos demostrar que la IR, medida de forma indirecta por el índice HOMA, está relacionado con la presión arterial, obesidad, obesidad abdominal y de acuerdo a la bibliografía tiene un mecanismo fisiopatológico fundamental en cada uno de los parámetros antes mencionados.

Al evaluar el comportamiento del HOMA pudimos observar que aquellos sujetos con obesidad abdominal, sobrepeso, obesidad, prehipertensión e hipertensión, tenían mayor IR comparados con los individuos normo. Siendo todos estos parámetros factores de riesgo modificables para enfermedad cardiovascular.

La valoración de la insulinorresistencia demostró la clara relación existente entre obesidad, obesidad abdominal e hipertensión. Ésto permitirá identificar a los individuos con mayor riesgo para las enfermedades cardiovasculares y así poder implementar medidas terapéuticas (dieta, actividad física y/o farmacológicas) para poder retrasarlas o impedir las, dando a nuestros pacientes una mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. **García R, Rincón M, Arenas WD, Silva S, Reyes LM, Ruiz SL, Ramírez F, Camacho PA, Luengas C, Saaibi JF, Balestrini S, Morillo C, López-Jaramillo P.** Hiperinsulinemia is a predictor of new cardiovascular events in Colombian patients with a first myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 1: 45-49, 2009.
2. **Ferrante D, Virgolini M.** Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 75(1): 20-29, 2007.

3. Defunciones según grupo de edad, sexo y causa de muerte. Dirección de Estadísticas – Ministerio de Salud Pública de la provincia de Misiones. 2008.
4. **Salud Mundial: Retos Actuales. Informe sobre la Salud en el Mundo.** 2002. <http://www.who.int/evidence/bod/en/>
5. **Muniyappa R, Montagnani M, Koh K, Quon MJ.** Cardiovascular Actions of Insulin. *Endocrine Reviews* 28(5): 463-91, 2007.
6. **Rojas J, Bermúdez V, Leal E, Cano R, Luti Y, Acosta L, Finol F, Aparicio D, Arraiz N, Linares S, Rojas E, Canelón R, Sánchez D.** Insulinorresistencia e Hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. *AVFT Caracas* 27(1), 2008.
7. **Utzsneider KM, Carr DB, Hull R, Kodama K, Shofer JB, Retzlaff R, Knopp RH, Kahn EE.** Impact of Intra-Abdominal Fat and Age on Insulin Sensitivity and Cell Function. *Diabetes* 53: 2867-72, 2004.
8. **Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Habe M, Kusunoki T, Miki T.** Insulin Resistance and prevalence of Prehipertensión and Hypertension Among community – Dwelling Persons. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 17(2): 148-55, 2010.
9. **Ferguson TS, Younger NOM, Tulloch-Reid MK, Lawrence Wright MB, Ward EM, Ashley DE, Wilks RJ.** Prevalence of prehypertension and its relationship to risk factors for cardiovascular disease in Jamaica: Analysis from a cross-sectional survey. *BMC Cardiovascular Disorders* 8: 20, 2008.
10. **Cheng C, Daskalakis C, Falkner B.** Association of Capillary Density and Function Measures with Blood Pressure, Fasting Plasma Glucose, and Insulin Sensitivity. *The Journal of Clinical Hipertensión* 12(2): 125-35, 2010.
11. **Rebolledo A, Milesi V, Rinaldi G, Grassi A.** Insulina, Reactividad Vascular e Hipertensión Arterial. *Medicina* 56: 1-5, 1996.
12. **Molina de González-Méndez T, Vera M, Quiñónez M, Rivas I, Valery L.** Síndrome metabólico como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. *Med Interna (Caracas)* 21(4): 228-37, 2005.
13. La Relación entre Hipertensión y Resistencia a la Insulina Probablemente no sea Unidireccional. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). 2006.
14. **Nogueira Nascente FM, Veiga Jardim PC, Gondim Peixoto MR, Tronco Monego E, Sebba Barro WK, Graner Moreira H, Valverde de Oliveira Vitor P, Scala LN.** Hypertension and its association with anthropometric indexes in adults of a small town in Brazil's countryside. *Rev Assoc Med Bras* 56(6): 716-22, 2010.
15. **Feldstein CA, Renauld A, Akopian M, Cauterucci S, Olivieri AO, Garrido D.** Hiperinsulinemia/resistencia a la insulina, monitoreo ambulatorio de la presión arterial y perfil lipídico en hipertensos normoponderales y obesos. *Revista Argentina de Cardiología* 65(6): 673-81, 1997.
16. **Horwich TB, Fonarow GC.** Glucose, Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes Relevance to Incidence of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 55(4): 283-29, 2010.
17. **Kahn B, Flier JF.** Obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation* 106(4): 473-81, 2000.
18. **Morrell J, Fox KA.** Prevalence of abdominal obesity in primary care: the IDEA UK study. *Int J Clin Pract* 63(9): 1301-7, 2009.
19. **Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Buchan S, Day N, Khaw KT.** Body Fat Distribution and Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition in Norfolk Cohort. *Circulation* 116: 2933-43, 2007.
20. **Poirier P.** Adiposity and cardiovascular disease: are we using the right definition of obesity?. *European Heart Journal* 28: 2047-48, 2007.
21. **Skrha J, Haas T, Sindelka G, Prazny M, Widimsky J, Cibula D, et al.** 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.
22. **Mallagray M, Piskorz D, Secotaro C, Clementi P.** Consejos para el manejo, tratamiento de la Hipertensión Arterial y Prevención de Enfermedades Cardiovasculares
23. 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). Final report. *Circulation* 106: 3143-3421, 2002.
24. **Bonneau GA, Castillo Rascón MS, Pedrozo WR, Ceballos B, Leiva R, Blanco N, Berg G.** Presencia de insulinorresistencia en Síndrome metabólico. *RAEM* 43 (4): 215-23, 2006.
25. **Coniglio R, Pino M, Cailotto M, Colombo O, Selles J, Framarini S, Malaspina MM, Salgueiro MA, Otero JC, Alvarez C, Polini N, Vásquez E, Camardon H, Menendez M, Benozzi L, Kelly V.** Índice de insulinorresistencia y síndrome metabólico en un grupo poblacional del sur argentino. *Revista Argentina de Cardiología* 68(5): 671-81, 2000.
26. **Park H, Kwon TG, Kim KY, Bae JH.** Diabetes, Insulin Resistance and Atherosclerosis Surrogates in Patients with Coronary Atherosclerosis. *Korean Circ J* 40: 62-67, 2010.
27. **Ascaso JF, Romero P, Real J, Lorente R, Martínez Valls J, Carmena R.** Obesidad abdominal, resistencia a la insulina y síndrome metabólico en una población del sur de Europa. *European Journal of Medicine* 14: 101-6, 2003.
28. **Santi J, Carrozas MA, Barba A, Astola A, Jiménez A, Mangas A.** Circunferencia de la cintura como predictor de resistencia insulínica en varones jóvenes. *Med Clin Barc* 125: 46-50, 2005.
29. **Kawada T.** Preliminary report: homeostasis model assessment of insulin resistance, an indicator of insulin resistance, is strongly related to serum insulin: practical data presentation and the mathematical basis. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2010.
30. **Acosta B, Escalona O, Maiz G, Pollak C, Leighton P.** Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de

- la Región Metropolitana de Chile. *Rev Méd Chile* 130(11): 43-6, 2002.
30. **Rutter M, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW.** Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Incident Cardiovascular Events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 54: 3252-57, 2005.
 31. **Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U.** Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance 45(7): 947-53, 1996.
 33. **Despre´s JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rode´s-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P.** Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 1039-49, 2008.
 34. **González Sotolongo O, Arpa Gámez A, Herrera Arrebato D, Álvarez VF, González EG.** Valoración de la insulinorresistencia en pacientes con síndrome metabólico. *Rev. Cubana Med Milit* 34(1): 35-8, 2005.
 35. **Licea ME, Tamayo R, González RM, Valdesuso R.** Niveles de insulinemia plasmática en sujetos con hipertensión arterial esencial. *Revista Cubana de Endocrinología* 1: 30-2, 1995.
 36. **Graffigna M, Litwak L, Abdala M, Akel M, Aranda C, Gutt S, Ledesma L, Levalle O, Marcial Toro J y col.** Determinación del Índice HOMA en sujetos presuntamente sanos. Estudio epidemiológico multicéntrico (resultados preliminares). *RAEM* 42(1): 12-9, 2005.
 37. **Kunstamann SF.** Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular. *Rev Med Clin Condes* 19(1): 40-6, 2008.
 38. **Li C, Ford ES, McGuire L, Mokdad AH, Little RR, Reaven GM.** Trends in Hyperinsulinemia among Nondiabetic Adults in the U.S. *Diabetes Care* 29 (11): 2047-48, 2006.
 39. **Flegal KM, Carroll MD, Ogden CI, Jonson CL.** Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 288: 1723-27, 2002.
 40. **Casanueva FF, Moreno B, Rodríguez-Azaredo R, Massien C, Conthe P, Formiguera X, Barrios V, Balkau B.** Relationship of abdominal obesity with cardiovascular disease, diabetes and hyperlipidemia in Spain. *Clinical Endocrinology*, 2009.
 41. **Campos-Nonato A, González A, Barquera S.** Asociación de la obesidad y la insulinorresistencia a los factores de riesgo para enfermedades crónicas no transmisibles en México. *Rev Med Hosp Gen Méx* 71(3): 126-36, 2008.
 42. **Barceló Acosta M, Borroto Díaz M, Rodríguez Alonso H.** Insulinorresistencia: correlación con la distribución de la grasa en el obeso. *Rev Cubana Invest Biomed* 21(4): 228-34, 2002.
 43. **López Correa SM, Carranza Madrigal J.** Características clínicas, metabólicas y vasculares de pacientes prehipertensos. *Medicina Interna de México* 23(2): 95-100, 2007.
 44. **Assali AR, Ganor A, Beigel Y, Shafer T, Hershovici T, Fainaru M.** Insulin resistance in obesity: body-weight or energy balance? *Journal of Endocrinology* 171: 293-98, 2001.
 45. **Benozzi S, Ordoñez F, Polini N, Alvarez C, Selles J, Coniglio R.** Insulinorresistencia y Síndrome Metabólico en Pacientes con Enfermedad Coronaria Definida por Angiografía. *MEDICINA* 69: 221-28, 2009.