

Niveles basales de insulina en una población del estado Zulia, Venezuela.

Basal insulin levels in a Zulia state population in Venezuela.

Virginia Fernández¹, Emilio Clavell², José J. Villasmi³, Gustavo Calmón³, Xiomara Raleigh², Luz Marina Morales², Gilberto Campos², Elena Ryder² y Eglee Silva³.

1. Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 23. Maracaibo, Venezuela. Fax: 0261-7597247. E-mail: vfernandez@luz.edu.ve; virfernandez@hotmail.com.

2. Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette".

3. Instituto Regional de Investigación y Estudio de Enfermedades Cardiovasculares "Dr. Tulio Alberto Sulbarán", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Resumen

El objetivo del presente estudio fue establecer los niveles basales de insulina en una población del estado Zulia. Se estudiaron 1703 individuos (1175 mujeres y 528 hombres) de 5 subregiones sanitarias del Estado Zulia (Maracaibo, Guajira, Perijá, Sur del Lago de Maracaibo, y Costa Oriental del Lago de Maracaibo). A cada individuo se le determinó peso, talla, circunferencia de cintura y cadera y presión arterial. Se calculó el índice de masa corporal (IMC, Kg/m²). Después de 12 horas de ayuno, se tomaron muestras de sangre venosa y se determinaron las concentraciones de glicemia, triglicéridos, colesterol total y HDL-C empleando métodos enzimáticos, e insulina por radioinmunoensayo. De acuerdo a los criterios del ATP III se establecieron 2 grupos: sin alteraciones metabólicas (138 individuos) y con alguna alteración metabólica (1565 individuos). El 84,8% de los sujetos sin alteraciones metabólicas y el 80,4% de los sujetos con alteraciones, se caracterizaron por ser de raza mezclada. Los individuos delgados (IMC < 25 Kg/m²) sin alteraciones metabólicas, presentaron los valores más bajos de insulina basal ($p < 0,0001$), comparados con los sujetos con sobrepeso del mismo grupo y con los individuos con alteraciones metabólicas.

Niveles basales de insulina en u

Este estudio propone considerar como puntos de corte para los niveles de insulina basal valores de 13 $\mu\text{U}/\text{mL}$ para las mujeres y 11 $\mu\text{U}/\text{mL}$ para los hombres mayores de 20 años de la región zuliana.

Palabras clave: Insulina basal, valores de referencias, población adulta.

Abstract

This study examines the basal insulin levels in a population from Zulia state (Venezuela). A total of 1703 subjects (1175 women and 528 men) from five different sanitary regions (Maracaibo, La Guajira, Perijá, Sur del Lago de Maracaibo, y Costa Oriental del Lago de Maracaibo) were studied. Weight, height, waist and hip circumferences, and blood pressure were determined. A blood sample was taken after a 12-h overnight fast to determine serum glucose, triglycerides, total cholesterol and HDL-C using enzymatic methods and insulin by radioimmunoassay. According to ATP III criteria two groups were established: a group without metabolic abnormalities (138 subjects) and a group with some metabolic abnormalities 84.8% of subjects of the non metabolic alteration groups and 80.4% of the group with some metabolic alteration were of mixed race. Non metabolic altered lean subjects ($\text{BMI} < 25 \text{ Kg}/\text{m}^2$) had the lowest ($p < 0.0001$) basal insulin levels compared to the ones with overweight from the same group and the obese with metabolic abnormalities. This study proposes to consider a cutoff basal insulin levels of 13 $\mu\text{U}/\text{mL}$ for women and 11 $\mu\text{U}/\text{mL}$ for men, over 20 years of age, in the Zulia state region of Venezuela.

Key words: Basal insulin, references values, adult population.

Recibido: 03-10-2005 ? **Aceptado:** 08-12-2005.

INTRODUCCIÓN

La insulina controla un gran número de procesos metabólicos que van desde la regulación de intermediarios del metabolismo hasta el control del transporte de iones a través de la membrana celular, promoviendo la síntesis de proteínas, la transcripción de genes y la proliferación celular¹. La insulina regula el metabolismo de la glucosa y de los lípidos², incrementa la captura de glucosa en músculo y grasa e inhibe la producción de glucosa hepática. La acción de la insulina sobre

Niveles basales de insulina en u

el hepatocito conduce a la reducción en la expresión de genes claves que codifican las enzimas responsables de la gluconeogénesis³. Existen numerosos factores que interfieren con el mecanismo de acción de la insulina que pueden conducir al desarrollo de insulino resistencia.

El término de insulino resistencia se emplea corrientemente para referirse a la incapacidad de una cantidad conocida de insulina endógena o exógena para incrementar la captura y utilización de la glucosa en un individuo⁴. La importancia de esta definición es que es el efecto de la insulina sobre la captura y utilización de glucosa y no sus otras acciones lo que define la insulino resistencia. Todas las técnicas empleadas para medir insulino resistencia utilizan la relación entre administración de insulina y captura y utilización de glucosa. Dado que los niveles de glucosa en plasma regulan la secreción de insulina, los niveles de insulina en plasma reflejan la acción de ésta sobre la captura de la glucosa y su metabolismo. Un problema potencial sería la hiperinsulinemia compensatoria, la cual es necesaria para mantener el metabolismo normal de la glucosa en un estado de insulino resistencia, pero que puede conducir a un mecanismo de acción exagerado sobre el transporte de iones, síntesis de proteínas y/o procesos de crecimiento.

Un estudio reciente⁵ demostró que la elevación de los niveles de insulina plasmática en ayunas era un factor de riesgo independiente de todas las causas de mortalidad de pacientes no diabéticos con infarto al miocardio. Kragelund y col.⁵ concluyeron que los futuros estudios deben tener como objetivo la reducción de la insulino resistencia y la utilización de la insulina en ayunas en intervenciones primarias o secundarias.

Para evaluar la insulino resistencia se han empleado diferentes pruebas como el "clamp" hiperinsulinémico euglicémico⁶, el test de supresión de insulina⁷, y la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa con un modelo computarizado⁸. Estas pruebas son costosas y son limitantes en estudios a gran escala. Las concentraciones de insulina en ayunas se consideran como un medidor indirecto de insulino resistencia en estudios epidemiológicos y se correlaciona bastante bien con la insulino resistencia medida con el "clamp" hiperinsulinémico euglicémico ($r = -0,6$) en sujetos no diabéticos⁹. Laakso¹⁰ ha propuesto que la insulina en ayunas puede considerarse como un medidor seguro de la insulino resistencia.

Niveles basales de insulina en u

Para poder determinar cuándo existe hiperinsulinismo en un sujeto, se plantea la necesidad de establecer valores de referencia. Este estudio tuvo como objetivo establecer los niveles de insulina en ayunas de individuos de diferentes regiones del estado Zulia con la finalidad de proponer puntos de corte. En este estudio se analizaron los niveles de insulina en las diferentes razas, esto permitió determinar el grupo étnico influyente en los valores de insulina encontrados en la región zuliana.

SUJETOS Y MÉTODOS

La muestra se seleccionó usando la técnica de muestreo estratificado al azar para cada una de las cinco sub-regiones sanitarias del Estado Zulia: Maracaibo, Guajira, Perijá, Sur del Lago de Maracaibo y Costa Oriental del Lago. Se analizaron los sueros de 2217 individuos, de estos fueron excluidos 23% por falta de datos antropométricos y/o de laboratorio (cantidad de suero insuficiente, o suero hemolizado). La muestra total analizada fue de 1703 individuos (1175 mujeres y 528 hombres) mayores de 20 años residentes del Estado Zulia. Las sub-regiones sanitarias del Estado estuvieron constituidas por poblaciones agrupadas que presentan características similares de acuerdo al estilo de vida, factores socio económicos, culturales y nutricionales.

Todos los participantes recibieron información verbal y escrita del propósito y contenido del estudio, obteniéndose su aprobación

A cada sujeto se le realizó una historia clínica, donde se obtuvo la información sobre sus hábitos tabáquico y alcohólico historia de enfermedad crónica, medicación, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus. Asimismo se tomaron las medidas antropométricas (peso, talla, circunferencia de cintura) y la presión arterial, la cual se midió en dos oportunidades con intervalo de 5 minutos, en el brazo derecho estando el sujeto en posición sentada y utilizando un brazaete adecuado según la circunferencia braquial del individuo con un Dinamap pro 100 (Criticon Vital Answer, Inc.).

Se calculó el índice de masa corporal ($IMC=Kg/m^2$) y los individuos se clasificaron de acuerdo al criterio de la OMS en normales (18,5-24,9), con sobrepeso (25,0-29,9) y obesos ($> 30,0$)¹¹.

Para establecer los sujetos con alteraciones metabólicas se consideraron los criterios definidos por el NCEP/ ATPIII,¹² indicados a continuación:

Niveles basales de insulina en u

- Circunferencia de cintura:

Hombres > 102 cm

Mujeres > 88 cm

- Triglicéridos ³ 150 mg/dL
- HDL-C:

Hombres < 40mg/dL

Mujeres < 50mg/dL

- Presión Arterial ³ 130/85 mm Hg
- Glucosa en ayunas ³ 110mg/dL

A cada individuo, se le tomó muestra de sangre venosa luego de un ayuno de 12 horas. Se obtuvo suero después de la centrifugación a 3000 rpm por 15 min y se determinaron los niveles de glicemia, triglicéridos, colesterol total, HDL-C, empleando métodos enzimáticos utilizando un equipo analizador automático de química sanguínea (CIBA-Corning, modelo Express plus 560) e insulina por radioinmunoensayo (RIA) en fase sólida (Coat-A Count Insulin, Diagnostic Products Corporation, USA).

Los valores de referencia de insulina basal se determinaron a partir de los resultados obtenidos del grupo de individuos que no presentaron ninguno de los criterios el ATPIII, definidos como los individuos sin alteraciones. Se tomó la media más una desviación estándar para establecer los puntos de corte.

Análisis estadístico

Se clasificó la muestra en 5 grupos etarios: 20-29; 30-39; 40-49; 50-59 y ³ 60 años.

Se procedió a analizar la distribución probabilística descrita por los valores de insulina en la población general y en grupos etarios mediante el análisis de asimetría de Kurtosis y se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, la cual determinó que no seguían la distribución Gaussiana y se procedió a la normalización de la muestra mediante la transformación logarítmica (logaritmo decimal) de estos valores.

Niveles basales de insulina en u

Para el análisis descriptivo, se utilizaron las medidas centrales y de dispersión: media y desviación estándar (DE). Se utilizaron las pruebas de diferencia entre medias, t de Student para dos factores y ANOVA para más de dos factores.

Todos los análisis se realizaron utilizando el programa estadístico computarizado Statistical Analysis System (SAS). Se consideró una $p < 0,05$ como significativo.

RESULTADOS

Las características generales de la población estudiada en el Estado Zulia, clasificadas por sexo, aparecen en la Tabla I. No se observaron diferencias entre las edades de hombres y mujeres del grupo estudiado. Se encontraron diferencias significativas ($p < 0,0001$) entre los hombres y las mujeres en las variables peso, talla y cintura. Las mujeres tenían distribución de grasa central (cintura > 88 cm), a diferencia ($p < 0,0001$) de los hombres (cintura < 102 cm). Tanto los hombres como las mujeres tenían sobrepeso de acuerdo a su IMC.



Las principales alteraciones metabólicas observadas fueron HDL-C disminuida, tanto en mujeres como en los hombres (< 50 mg/dL en las mujeres y < 45 mg/dL en los hombres), y elevación de los niveles de triglicéridos en los hombres (> 150 mg/dL).

Para obtener la distribución normal de la insulina, se procedió a realizar la transformación logarítmica de los valores de esta variable (logaritmo decimal). El valor de a_3 fue de $-0,194$ y el de a_4 fue de $-0,017$. La media de insulina basal fue similar entre mujeres y hombres.

Las cifras de presión arterial tanto sistólica como diastólica fueron significativamente más elevadas ($p < 0,001$) en los hombres comparados con las mujeres. En los hombres los niveles de presión sistólica fueron superiores a 135 mm Hg.

La población general se clasificó en dos grupos tomando los criterios definidos por el ATPIII: Grupo sin alteraciones metabólicas (138 individuos) y Grupo con alteraciones metabólicas (1565 individuos).

Los niveles de insulina basal de los individuos provenientes de las sub-regiones sanitarias del Estado Zulia clasificados sin y con alteraciones metabólicas, se

Niveles basales de insulina en u

muestran en la Tabla II. Los individuos de la sub-región Guajira presentaron los niveles más bajos de insulina, tanto en el grupo sin alteraciones como en el grupo con alteraciones, al compararlos con los individuos de las otras sub-regiones ($p < 0,0001$). En el grupo sin alteraciones metabólicas, los sujetos de las sub-regiones Capital y Guajira mostraron niveles de insulina basal significativamente inferiores ($p < 0,0001$) a los encontrados en las sub-regiones Costa Oriental del Lago, Sur del Lago y Perijá. Esta última, presentó los niveles de insulina basal más elevados.



El 84,8% (117/138) de los sujetos sin alteraciones metabólicas y el 80,4% (1259/1565) de los sujetos con alteraciones, se caracterizaron por ser de raza mezclada (Tabla III). Dentro de esta raza, los individuos sin alteraciones metabólicas presentaron un valor de insulina basal de $12,2 \pm 2,6 \mu\text{U/mL}$ similar a los valores encontrados para los Negros y Guajiros.



De acuerdo a los resultados presentados en la Tabla IV, en las mujeres sin alteraciones metabólicas, se observó una disminución significativa ($p < 0,0001$) de los niveles basales de insulina en el grupo > 60 años de edad. En los hombres esta disminución fue evidente a partir de la cuarta década ($p < 0,0001$). Tanto las mujeres como los hombres con alteraciones metabólicas presentaron niveles basales de insulina más elevados que el grupo sin alteraciones metabólicas. En las mujeres con alteraciones metabólicas entre 40-49 años se observó un descenso significativo ($p < 0,0001$) de los niveles basales de insulina, mientras que en los hombres con alteraciones metabólicas este descenso se produjo en los $>$ de 60 años.



La Tabla V muestra los niveles de insulina basal en la población del Estado Zulia clasificada según el IMC en el grupo sin alteraciones metabólicas y con

Niveles basales de insulina en u

alteraciones. En ambos grupos los niveles de insulina basal aumentaron significativamente ($p < 0,0001$) a medida que se incrementó el IMC. Los valores de insulina basal más bajos ($9,9 \pm 2,3 \mu\text{U/mL}$), se encontraron en los individuos sin alteraciones y delgados ($\text{IMC} < 25 \text{ Kg/m}^2$). El 28,6% de los individuos sin alteraciones pero con sobrepeso, de acuerdo al IMC, presentaron niveles significativamente ($p < 0,0001$) elevados de insulina ($14,4 \pm 2,4 \mu\text{U/mL}$) comparados con los individuos de peso normal del mismo grupo.



En la Tabla VI se muestran los valores de insulina de los individuos sin alteraciones clasificados por IMC y sexo. Tanto las mujeres como los hombres de peso normal presentaron los valores más bajos ($p < 0,0001$) de insulina basal comparados con los individuos con sobrepeso. Los valores de insulina basal de las mujeres delgadas fueron significativamente ($p < 0,0001$) más altos que el de los hombres con peso normal.



DISCUSIÓN

Los resultados indicaron que los individuos de peso normal ($\text{IMC} < 25 \text{ Kg/m}^2$) sin alteraciones metabólicas, tenían una media de insulina basal de $10,6 \pm 2,2 \mu\text{U/mL}$ para las mujeres y $8,2 \pm 2,4 \mu\text{U/mL}$ para los hombres. Estos valores se encuentran dentro de los reportados por Ascaso y col.¹³ en individuos sin obesidad abdominal ($8,5 \pm 4,1 \mu\text{U/mL}$), quienes consideraron como puntos de corte para establecer insulino resistencia un valor de insulina basal de $12 \mu\text{U/mL}$. Kim y col.¹⁴ reportaron en individuos con un $\text{IMC} < 25 \text{ Kg/m}^2$ un nivel de insulina en ayunas de $58,3 \pm 26,6 \text{ pmol/L}$ ($9,7 \pm 4,4 \mu\text{U/mL}$) similar a los resultados obtenidos en este estudio en los individuos de peso normal sin alteraciones metabólicas (Tabla V). Si se comparan los valores de insulina basal obtenidos por nosotros en individuos normales, de acuerdo a su IMC, sin alteraciones metabólicas según al criterio del ATP III, con los reportados para individuos blancos, familiares de sujetos que intervinieron en el estudio Framingham y San Antonio¹⁵ se observa que en estos últimos la media de insulina basal fue de 5,3

Niveles basales de insulina en u

$\mu\text{U/mL}$ y $6,8 \mu\text{U/mL}$ respectivamente. Estos valores fueron inferiores a los puntos de corte establecidos en este estudio para individuos de peso normal.

De acuerdo a nuestros resultados (Tabla V) a medida que aumentaba el IMC se incrementaban significativamente ($p < 0,0001$) los niveles basales de insulina. Carnevale y col.[16](#) reportaron en individuos con tolerancia normal a una carga de glucosa y un IMC de $27,4 \pm 5,2 \text{ Kg/m}^2$, una insulina basal de $10,7 \pm 5,6 \mu\text{U/mL}$, superior a lo encontrado por nosotros en individuos con peso normal pero similar a lo observado en individuos con sobrepeso y obesidad. Asimismo, Ferrannini y col.[17](#) reportaron en grupo de individuos de la ciudad de México, con tolerancia normal a la glucosa, un valor de insulina basal de $120 \pm 78 \text{ pmol/L}$ ($20 \pm 13 \mu\text{U/mL}$) con un IMC de $30,2 \pm 5,0 \text{ Kg/m}^2$.

De acuerdo a los puntos de corte mencionados en este estudio, el grupo de sujetos con alteraciones metabólicas podría clasificarse como hiperinsulinémico. La hiperinsulinemia es un marcador de baja sensibilidad a la insulina. Estudios prospectivos[18,19](#) y transversales[20,21](#), han establecido relación entre hiperinsulinemia y enfermedad coronaria. La insulinemia generalmente está inversamente relacionada con la sensibilidad a la insulina[22](#), esta relación no es lineal y está ausente en individuos diabéticos[10,23](#) en donde una significativa proporción presenta baja sensibilidad a la insulina[24](#) y otros estudios[25,26](#), han demostrado que la baja sensibilidad de la insulina está asociada con aterosclerosis.

Palaniappan y col.[27](#) sugieren que la etnicidad puede contribuir en los niveles de insulina en ayunas. El efecto de la variación étnica en los niveles de insulina basal depende de la interacción entre los factores ambientales y genéticos que influyen en la obesidad y en la sensibilidad a la insulina. En ese estudio, tanto los hombres como las mujeres mexicano americanas con sobrepeso presentaron niveles de insulina basal más altos cuando se compararon con los hombres y mujeres blancas con igual índice de masa corporal. Este hallazgo sugiere el efecto de la obesidad sobre la sensibilidad a la insulina siendo diferente entre hombres y mujeres y para la minoría étnica mexicano americana. Haffner y col.[28](#) demostraron que los hispánicos y afro-americanos no diabéticos eran más hiperinsulinémicos e insulino resistentes que los blancos no hispánicos no diabéticos. Sin embargo, después que se ajustaron los resultados para las variables ambientales (IMC, relación cintura/cadera, actividad física, porcentaje

Niveles basales de insulina en u

de calorías provenientes de la grasa y fibra) las diferencias étnicas en los niveles de la insulina basal no fueron estadísticamente significativas, concluyendo que en los hispánicos la insulino resistencia puede estar relacionada con mayor adiposidad y factores ambientales. Sin embargo, Boyko y col.²⁹ previamente reportaron que al ajustar los resultados para obesidad y distribución de grasa corporal, tanto las concentraciones de insulina basal como las de las 2 horas fueron más altas en los hispánicos que en los blancos no hispánicos.

Cuando se analizaron los niveles de insulina en las diferentes razas, se determinó que el grupo étnico influyente en los valores de insulina encontrados en la población del estado Zulia, era la raza Mezclada con características similares a los denominados hispánicos en los estudios antes mencionados. Sin embargo, los valores de insulina fueron superiores a los reportados para el grupo de mexicano americanos del Grupo de San Antonio¹⁴, pero similares a los reportados por Ascaso y col.¹³ en una población española.

En los sujetos estudiados se observó una disminución de los niveles basales de insulina a medida que avanzaba la edad. Ryu y col.³⁰ consideraron a los valores de insulina, HOMA y el índice cuantitativo a la sensibilidad a la insulina (QUICKI) como índices indirectos de la sensibilidad de la insulina. De acuerdo a esta proposición, el descenso observado en los niveles de insulina en los individuos mayores de 60 años, pudiera ser un indicador de la disminución de su sensibilidad a la insulina.

Según los criterios del ATPIII, sólo 138 individuos se encontraron que no tenían ninguna alteración metabólica, mientras que 1565 sujetos presentaron alguna alteración metabólica. Esto se consideró de suma importancia para determinar puntos de corte que permitieran el diagnóstico de hiperinsulinismo en la población adulta del estado Zulia.

Basados en los resultados obtenidos en los individuos con peso normal y sin alteraciones metabólicas, este estudio propone considerar como puntos de corte para los niveles de insulina basal valores de 13 $\mu\text{U}/\text{mL}$ para las mujeres y 11 $\mu\text{U}/\text{mL}$ para los hombres mayores de 20 años.

Tomando los valores de referencia ya mencionados, un alto porcentaje de la población del Estado Zulia (76,9%) presentó hiperinsulinismo acompañado de alteraciones metabólicas como obesidad, circunferencia abdominal elevada,

Niveles basales de insulina en u

hipertrigliceridemia y disminución de HDL-C lo que podría indicar que esta población presenta un alto riesgo para desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular.

AGRADECIMIENTO

Este estudio fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CONDES) de La Universidad del Zulia N° 013301 y Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT). Proyecto N° 98-000328.

REFERENCIAS

1. **White MF, Meyers MG Jr.** The molecular basis of insulin action. En DeGroot LJ, Jameson JL (eds). Endocrinology. Fourth edition. WB Saunders Co. Philadelphia. 2001, p. 712-717.
2. **Saltiel AR, Kahn CR.** Insulin signalling and the regulation of glucosa and lipid metabolism. Nature 2001; 414:799-806.
3. **Saltiel AR.** Putting the brakes on insulin signaling. N Engl J Med 2003; 349:250-2562.
4. **Lebovitz HE.** Insulin resistance: definition and consequences. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001; 109 (Suppl 2): S135-S148.
5. **Kragelund C, Snorgaard O, Kober L, Bengtsson B, Ottesen M, Hojberg S, Olesen C, Kjaergaard JJ, Carlsen J, Torp-Petersen C, On Behalf Of The Trace Study Group.** Hyperinsulinemia is associated with increased long-term mortality following acute myocardial infarction in non-diabetic patients. Eur Heart J 2004; 25: 1891-1897.
6. **De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R.** Glucosa clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979; 237:E214-E223.
7. **Shen DC, Shieh SM, Fuh MMT, Wu DA, Chen YDI, Reaven GM.** Resistance to insulin stimulated glucose uptake in patients with hypertension. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66:580-583.
8. **Hollenbeck CB, Chen N, Chen YDI, Reaven GM.** Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin stimulated glucose utilization in normal subjects. Diabetes 1984; 33: 460-463.
9. **Saad MF, Anderson RL, Laws A, Watanabe RM, Kades WW, Chen YDI,**

Sands RE, Pei D, Savage PJ, Bergman RN. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study Group: A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. *Diabetes* 1994; 43:1114-1121.

10. **Laakso M.** How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993; 137:959-965.

11. **Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary.** Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(4): 899-917.

12. **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* 2002; 106:3743-3421.

13. **Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R.** Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003; 26:3320-3325.

14. **Kim SH, Abbasi F, Reaven GM.** Impact of degree of obesity on surrogate estimates of insulin resistance. *Diabetes Care* 2004; 1998-2002.

15. **Meigs JB, Wilson PWF, Nathan DM, D'Agostino RB, Williams K, Haffner SM.** Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes Care* 2003; 52:2160-2167.

16. **Carnevale GP, Rossi A, Sainaghi PP, Maduli E, Batoli E.** The significance of impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003; 26:1333-1337.

17. **Ferrannini E, Nannipieri M, Williams K, Gonzales C, Haffner SM, Stern MP.** Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2004; 53:160-165.

18. **Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K.** Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policeman Study. *Circulation* 1998; 98:398-404.

19. **Eschwege E, Ducimetiere P, Thibault N, Richard JL, Claude Jr, Rosselin GE.** Coronary Heart disease mortality in relation with diabetes, blood

Niveles basales de insulina en u

glucose and plasma insulin level: the Paris prospective study 10 years later. *Horm Metab Res* 1985; 15 (suppl):41-45.

20. **Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ.** Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996, 334:952-957.

21. **Stout RW.** Insulin and atheroma: 20-year perspective. *Diabetes Care* 1990; 13:631-655.

22. **Kahn SE, Prigeon RL, Mcculloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP, Porte D Jr.** Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B-cell function in human subjects: evidence for hyperbolic function. *Diabetes* 1993; 42:1663-1672.

23. **Ludvik B, Notan JJ, Baloga J, Sacks D, Plefsky J.** Effect of obesity on insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetes* 1995; 44:1121-1125.

24. **Howard G, O'leary DH, Zaccaro D, Haffner FM, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage PJ, Bergman RN.** The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). Insulin sensitive and atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93:809-1817.

25. **Watarai T, Yamasaki Y, Ikeda M, Kubota M, Kodama M, Tsujino T, Kishimoto M, Kawamori R, Hori M.** Insulin resistance contributes to carotid arterial wall thickness in patients with non-insulin-dependent-diabetes mellitus. *Endocr J* 1999; 46:629-638.

26. **Wohlin M, Sundstom J, Arnlov J, Andren B, Zethelius B, Lind L.** Impaired insulin sensitivity is an independent predictor of common carotid intima-media thickness in a population sample of elderly men. *Atherosclerosis* 2003; 170:181-185.

27. **Palaniappan LP, Carnethon MR, Fotmann SP** Heterogeneity in the relationship between ethnicity, BMI, and fasting insulin. *Diabetes Care* 2002; 25:1351-1357.

28. **Haffner SM, D'Agostino R Jr. Saad MF, Rewers M, Mykkänen L, Selby J, Howard G, Savage PJ, Hamman RF, Wagenknecht LE, Bergman RN.** Increased insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic African-American and Hispanics compared with non-hispanic white. The insulin

Niveles basales de insulina en u

resistance atherosclerosis study. Diabetes 1996; 45:742-748.

29. **Boyko EJ, Keane EM, Marshall JA, Hamman RF.** Higher insulin and C-peptide concentration in hispanic populations at high risk for NIDDM. Diabetes 1991; 40:509-515.

30. **Ryu S, Sung KC, Chang Y, Lee WY, Rhee EJ.** Spectrum of insulin sensitivity in Korean population. Metabolism 2005; 12: 1644-1651.