

Índice de insulinoresistencia y síndrome metabólico en un grupo poblacional del sur argentino

RAUL I. CONIGLIO¹, MARIO PINO¹, MARCOS CAILOTTO¹, OSVALDO COLOMBO¹, JUANA SELLES¹, SILVIA FRAMARINI¹, MARIA M. MALASPINA³, ANA M. SALGUEIRO³, JUAN C. OTERO³, CRISTINA ALVAREZ², NELIDA POLINI², LUIS A. VASQUEZ³, HUGO CAMARDON², MARCELA MENENDEZ¹, LIDIA BENOZZI², VIRGINIA KELLY¹

RESUMEN

Objetivo

Determinar los valores más frecuentes del índice de insulinoresistencia (IR), predictores y frecuencia del síndrome metabólico (SM) en un grupo poblacional de nuestra región.

Población y métodos

En 135 sujetos, 68 varones (51 ± 7 años) y 67 mujeres (53 ± 7 años), empleados públicos y jubilados, se realizó un relevamiento de datos personales y se determinó: colesterol total (CT), colesterol HDL (C-HDL), triglicéridos (TG), apolipoproteína B, ácido úrico, glucosa y fibrinógeno. En 113 de ellos se determinó insulina y se calculó el índice de insulinoresistencia (IR) ($[\text{glucosa}] \times [\text{insulina}]/22,5$) y colesterol LDL (C-LDL).

Resultados

El promedio de IR fue de $2,8 \pm 1,6$ y los terciles fueron 2,1 y 3,1. Los sujetos con HTA o tratados *versus* no hipertensos tenían: edad 55 ± 7 *versus* 50 ± 7 años ($p = 0,00001$), $\text{CT} \geq 240$ mg/dl 31,9% *versus* 17,5% ($p = 0,05$), $\text{C-HDL} < 35$ mg/dl en varones o < 45 mg/dl en mujeres, 16,7% y 4,8% ($p = 0,028$), $\text{TG} > 200$ mg/dl 22,2% *versus* 6,3% ($p = 0,009$), obesidad central (OC) 48,6% *versus* 25,0% ($p = 0,005$), insulina > 14 mUI/ml 36,7% *versus* 13,2% ($p = 0,004$), respectivamente. Se definió SM como: HTA o tratados e $\text{IR} > 3,1$ y $\text{TG/C-HDL} > 3,5$ en varones o $\text{TG/C-HDL} > 2,4$ en mujeres. Por análisis de regresión logística múltiple, los predictores del SM fueron OC, edad e inactividad física. La prevalencia de SM en el grupo poblacional fue del 12,6%, y según el sexo, en varones fue del 12,7% y en mujeres del 11,1% (ns); con OC, del 23,3% y sin OC, del 6,3% ($p = 0,006$); según la edad, > 52 años del 18,1% y ≤ 52 años, del 3,7% ($p = 0,014$); según la actividad física, inactivos, del 21,7% y activos, del 6,3% ($p = 0,0097$).

Conclusiones

El valor de corte para IR fue de 3,1 y la prevalencia de SM en la población estudiada, del 12,6%. Se demostró que el 23,3% con OC, el 18,1% mayores de 52 años y el 21,7% de los sedentarios eran portadores de SM. Los resultados sugieren la importancia de la detección del SM para la corrección de los factores de riesgo modificables. REV ARGENT CARDIOL 2000; 68: 671-681.

Palabras clave Síndrome metabólico - Índice de insulinoresistencia - Prevalencia - Obesidad central - Factores de riesgo para la aterosclerosis - TG/C-HDL

¹ Sociedad Argentina de Cardiología, Viedma, Provincia de Río Negro

² Cátedra de Análisis Clínicos II, Universidad del Sur, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires

³ Centro de Investigaciones Biomédicas, Viedma, Provincia de Río Negro

Trabajo recibido para su publicación: 6/00. Aceptado: 8/00

Dirección para separatas: Dr. Raúl Ignacio Coniglio, Saavedra 372, (8500) Viedma, Provincia de Río Negro, Argentina - Tel.: 02920-423320 - Telefax: 02920-421418 - E-mail: rconiglio@arnet.com.ar

INTRODUCCION

El síndrome metabólico (SM) es un síndrome clínico de naturaleza multifactorial que en 1988 se denominó síndrome X y se señaló que la resistencia al consumo de glucosa por insulina en el músculo esquelético podría ser la base fisiopatológica que explique muchas de las alteraciones clínicas y metabólicas presentes en estos casos. (1)

El comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso que el síndrome se denomine "síndrome metabólico" y se relacione con la enfermedad cardiovascular (2) e incluya sensibilidad a la insulina por debajo del cuartil inferior para la población, intolerancia a la glucosa (glucosa > 7,8 mmol/L a las dos horas de la ingestión de la glucosa oral), obesidad abdominal: cintura/cadera > 0,85 en la mujer y > 0,95 en el varón, presión arterial > 160/95 mm Hg, triglicéridos > 1,7 mmol/L, colesterol HDL: mujer < 1,1 mmol/L y varón < 0,9 mmol/L; asimismo, que el diagnóstico del síndrome metabólico se efectúe utilizando la intolerancia a la glucosa y/o resistencia insulínica junto con dos de los componentes mencionados.

Aunque para la determinación de la insulinoresistencia se han recomendado el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico y la prueba de supresión de la insulina, (3) estos métodos son complejos para utilizarlos en la práctica clínica y en estudios de población; sin embargo, la determinación de insulina en ayunas se correlaciona bien con la sensibilidad a la insulina evaluada por la técnica del *clamp* en sujetos normoglucémicos, con coeficientes de correlación entre 0,6 y 0,8, aunque esta correlación es menor en sujetos con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus no insulino dependiente. (4) La insulinoresistencia se estima en este trabajo mediante el modelo de registro homeostático (HOMA), un índice que incluye las concentraciones de insulina y glucosa y cuyos valores se correlacionan bien con el *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico, $r = 0,88$, $p < 0,0001$. (5, 6) Se considera un factor mayor para el desarrollo de complicaciones metabólicas que incrementan el riesgo cardiovascular, pero existen variaciones interindividuales y factores genéticos que podrían estar involucrados en su impacto sobre el riesgo cardiovascular en un sujeto dado. (7) Los resultados del estudio de Quebec mostraron que concentraciones séricas altas de insulina en ayunas son un fuerte predictor para la enfermedad coronaria. (8)

La asociación entre hiperinsulinemia e hipertensión arterial esencial se ha establecido bien (9) y el Estudio del Corazón San Antonio halló que niveles altos de insulinemia predicen la hipertensión, con un riesgo relativo de 2,0. (10)

Los fenómenos de insulinoresistencia se asocian con la hipertrigliceridemia y se presentan con dis-

minuciones de C-HDL o sin ellas. (11-13) Estudios longitudinales prospectivos, como el estudio de Helsinki, (14) el estudio PROCAM (15) y el Copenhagen Male Study, (16) han demostrado que la hipertrigliceridemia con disminuciones de C-HDL es un fuerte predictor de la enfermedad isquémica del corazón. Las hipertrigliceridemias halladas frecuentemente en los estados de insulinoresistencia pueden incluir la presencia de partículas LDL más pequeñas y densas y asociadas con la aterogénesis. (17) Estas partículas se encuentran presentes en la hiperapobetalipoproteinemia, la cual puede estimarse por la presencia de la combinación de Apo B > 120 mg/dl y C-LDL < 160 mg/dl. (18)

Estudios previos realizados en nuestra región sobre un grupo poblacional de 652 sujetos (Viedma, Comodoro Rivadavia y Cipolletti) (19) mostraron que los varones y las mujeres luego de los 50 años tenían incrementos significativos en la prevalencia de BMI > 27 kg/m², presión sistólica > 145 mm Hg y C-LDL \geq 160 mg/dl respecto del tramo 30 a 50 años; en esos sujetos no se determinó la insulinemia. Sin embargo, en un trabajo reciente en esta región en mujeres posmenopáusicas con BMI \geq 28,3 kg/m² y cintura/cadera \geq 0,87 se halló que en el 21,7% de ellas estaría presente el síndrome metabólico. (20)

Teniendo en cuenta estas observaciones en nuestra región y dado que existe poca información sobre la prevalencia del síndrome metabólico en la población general, se decidió realizar un estudio cuyos objetivos fueron: a) determinar los valores más frecuentes del índice de insulinoresistencia, b) hallar la prevalencia de factores de riesgo causales, condicionantes y predisponentes para la aterosclerosis en sujetos hipertensos y no hipertensos y según diferentes valores del índice de insulinoresistencia, c) determinar la prevalencia del síndrome metabólico y hallar sus predictores en un grupo poblacional.

POBLACION Y METODOS

Población estudiada

Se estudiaron 135 sujetos de 40 a 68 años, 68 eran varones y 67 mujeres, los cuales trabajaban en la administración pública o eran jubilados, algunos eran profesionales, otros desempeñaban tareas docentes o eran comerciantes y todos desarrollaban una vida normal; fueron informados del estudio que se deseaba realizar e invitados a participar y prestaron su consentimiento. Se determinó la insulinemia en 113 de ellos, 54 varones y 59 mujeres.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los sujetos con diabetes mellitus, hipotiroidismo, hepatopatías, nefropatías o en tratamiento con hipolipemiantes.

Instrumento de recolección de datos

Cada profesional médico confeccionó una planilla con los datos personales del sujeto y una vez completada, la persona fue enviada al laboratorio para realizarse un examen bioquímico. La planilla contenía la siguiente información: ocupación, peso, talla, circunferencia de la cintura y de la cadera, actividad física (discriminada en inactivo, activo y muy activo), nivel de instrucción formal (primario, secundario y terciario o universitario), historia familiar de enfermedad aterosclerótica antes de los 55 años en padre o hermanos y 65 años en la madre o hermanas, consumo de cigarrillos por día (no fumaba, o fumaba de 1 a 10 cigarrillos, fumaba 11 a 20 o fumaba 21 y más), ex fumador (sí o no), número de años que fumó, número de años que dejó y número de cigarrillos que fumaba, consumo de bebidas alcohólicas (tipo y cantidad por día), presión sistólica, presión diastólica, condición de hipertensión arterial (sí o no), tratamiento para la hipertensión arterial (sí o no), droga utilizada, presencia de estrés (sí o no).

Determinaciones antropométricas y clínicas

Talla: se midió descalzo. Peso: se determinó con ropa interior. Circunferencias de cintura y cadera: se utilizó una cinta métrica metálica. La circunferencia de la cintura fue el perímetro de la zona abdominal intermedia entre el último arco costal y la cresta ilíaca, en un plano horizontal. La circunferencia de la cadera fue el plano de máximo relieve de los músculos glúteos, casi siempre coincidente con el nivel de la sínfisis pubiana en la parte frontal del individuo.

El índice de conicidad (IC) (21) se determinó con la siguiente ecuación:

$$\text{Índice de conicidad} = \text{circunferencia cintura} / (0,109 \sqrt{\text{peso}/\text{altura}})$$

donde la circunferencia de la cintura se indica en metros, el peso en kilos y la altura en metros.

Ejemplo: en un sujeto de 67 kilos, 1,67 m de talla, 0,87 m de circunferencia de cintura, el índice de conicidad será 1,26 e indica que la circunferencia de la cintura de este sujeto es 1,26 vez mayor que la generada por un cilindro de igual peso y altura que la suya; es decir, la medida de la cintura está ajustada para el peso y la talla. Los valores se encuentran entre 1,0 (el cilindro perfecto) y 1,73 (el doble cono perfecto) y no tiene unidades. Se utiliza IC para evaluar la adiposidad abdominovisceral teniendo en cuenta que incluye el perímetro de la cintura ajustado respecto del peso y la talla de cada uno de los sujetos.

La presión arterial se determinó utilizando un esfigmomanómetro de mercurio y un estetoscopio. Se efectuó una sola determinación, pero se repitió a los 10 minutos en los casos en que superó 140/90 mm Hg. Se utilizó como valor de corte una presión

sistólica ≥ 140 mm Hg y/o una presión diastólica ≥ 90 mm Hg. (22)

Determinaciones bioquímicas

Los sujetos concurren al laboratorio con 12 horas de ayuno previo y una dieta isocalórica en la última comida, sin ingestión de alcohol. Se extrajo sangre por punción de la vena del brazo. Los sueros se separaron dentro de las dos horas y se fraccionaron en alícuotas. Dentro de las 4 horas de la extracción se determinó: glucosa, colesterol (CT), triglicéridos (TG), ácido úrico y colesterol de HDL (C-HDL). Las otras alícuotas se colocaron en *freezer* a -20°C para la posterior determinación de fibrinógeno, apolipoproteína B (Apo B) e insulina. Los analitos glucosa, CT, TG y ácido úrico se determinaron por métodos totalmente enzimáticos con colorimetría final según Trinder, C-HDL por precipitación selectiva con ácido fosfotúngstico y Cl_2Mg (Serapak) y Apo B por electroinmunodifusión. (23) 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). El colesterol de LDL (C-LDL) se obtuvo por cálculo según la fórmula de Friedewald. (24) El fibrinógeno se determinó por duplicado con un método coagulométrico en una sola etapa según Clauss (Fibriprest, Stago) empleando un coagulómetro automático ST2 (Stago).

Calibración de los métodos: Se calibró un *pool* de sueros respecto de un estándar secundario y se colocó en una congeladora a -20°C . Se descongeló una alícuota del *pool* para cada ensayo.

Estimación de la insulinoresistencia (IR): Se calculó utilizando las concentraciones de glucosa e insulina de acuerdo con la siguiente fórmula: (5, 6)

$$\text{IR} = \text{Insulina} / 22,5 \times e^{-\ln \text{glucosa}}$$

la cual puede escribirse como:

$$\text{IR} = ([\text{glucosa}] \times [\text{insulina}]) / 22,5$$

donde las concentraciones de glucosa se expresan en mmol/L y de insulina en mUI/L.

Metodología estadística

Los datos cualitativos se expresan como proporciones. Las proporciones se compararon utilizando chi cuadrado. Todas las pruebas fueron de dos colas y el nivel de significación fue $p < 0,05$. La distribución de valores para IR se expresó en forma de histograma. Se utilizó el análisis de regresión logística múltiple paso a paso según Wald para determinar las variables predictoras del síndrome metabólico. Los análisis estadísticos se realizaron con un *software* SPSS System 7.0.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran los datos clínicos y bioquímicos de varones y mujeres. No hubo diferencias significativas en las edades entre ambos sexos. Los varones tenían valores promedio mayores que las mujeres de BMI, cintura/cadera e IC. Como valor de corte de IC se utilizó 1,33 en varones y 1,20 en mujeres, que corresponden al valor promedio según el sexo. A los fines de este trabajo, se definen obesos centrales (OC) aquellos sujetos con las siguientes características antropométricas: BMI > 27 kg/m² e IC > 1,33 en los varones y BMI > 27 kg/m² e IC > 1,20 en las mujeres. La frecuencia de ex fumadores fue más frecuente en varones que en mujeres (p = 0,007). El consumo de cigarrillos > 10/día no mostró diferencias significativas entre ambos sexos. Los

varones relataron haber ingerido bebidas alcohólicas con mayor frecuencia que las mujeres (p < 0,00001), especialmente vino. No se observaron diferencias significativas entre ambos sexos en la prevalencia de hipertensión arterial (HTA), incluidos en este grupo aquellos que tomaban hipotensores, pero fue muy frecuente en ambos grupos, 57,8% en varones y 53,8% en mujeres. Respecto de los datos bioquímicos, el C-HDL fue más bajo en los varones que en las mujeres (p = 0,001), pero en aquéllos fueron más elevadas respecto de éstas las concentraciones de ácido úrico (p = 0,0001), glucosa (p = 0,046) y la relación TG/C-HDL (p = 0,02).

La relación TG/C-HDL se utilizó para estimar la presencia de dislipemia y, teniendo en cuenta la diferencia de sus valores entre ambos sexos, se consi-

Tabla 1
Valores promedio, desviaciones estándar y prevalencia de variables clínicas y bioquímicas analizadas en 135 sujetos de ambos sexos de 40 a 68 años

	Varones (n = 68)	Mujeres (n = 67)	p
Datos clínicos			
Edad	51 (7)	53 (7)	ns
BMI (kg/m ²)	28,9 (4,2)	27,0 (5,2)	0,02
Cintura/cadera	0,7 (0,07)	0,83 (0,10)	0,0001
Índice de conicidad	1,33 (0,09)	1,20 (0,08)	0,0001
Obesidad central*	42,4	33,3	ns
Actividad física:			
Sedentarios (%)	35,3	39,7	ns
Activos (%)	55,9	55,9	ns
Muy activos (%)	8,8	4,4	ns
Instrucción:			
Primaria (%)	33,8	43,3	ns
Secundaria (%)	29,4	32,8	ns
Terciaria o universitaria (%)	36,8	23,9	ns
Historia familiar enfermedad coronaria (%)	22,1	19,4	ns
Cigarrillos > 10/día (%)	19,1	26,5	ns
Ex fumadores (%)	49,2	25,8	0,007
Alcohol (%)	61,8	11,8	0,00001
Hipertensión arterial o tratados (%)	57,8	53,8	ns
Presión sistólica (mm Hg)	131 (17)	132 (19)	ns
Presión diastólica (mm Hg)	83 (12)	82 (11)	ns
Datos bioquímicos			
Colesterol total	210 (47)	218 (43)	ns
C-HDL	48 (11)	57 (14)	0,0001
C-LDL	133 (43)	137 (42)	ns
Triglicéridos	148 (68)	123 (85)	0,063
Apolipoproteína B	87 (29)	92 (33)	ns
Acido úrico	6,2 (1,3)	4,7 (1,3)	0,0001
Glucosa	103 (33)	94 (13)	0,046
Insulina [†]	11,9 (5,2)	10,9 (4,6)	ns
Insulinorresistencia [†]	3,1 (1,9)	2,6 (1,3)	ns
Fibrinógeno	294 (42)	326 (35)	ns
CT/C-HDL	4,6 (1,3)	4,2 (1,9)	ns
C-LDL/C-HDL	2,9 (1,1)	2,7 (1,6)	ns
Apo B/C-HDL	1,9 (0,8)	1,6 (0,7)	ns
TG/C-HDL	3,3 (1,9)	2,4 (2,5)	0,02

Los valores entre paréntesis corresponden a las desviaciones estándar.

* Obesidad central: Varones: BMI > 27 kg/m² e IC > 1,33 y mujeres: BMI > 27 kg/m² e IC > 1,20.

[†] Varones, n = 54; mujeres n = 59.

Tabla 2
Factores de riesgo causales, condicionantes y predisponentes para la aterosclerosis en 135 sujetos de 40 a 68 años con hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mm Hg) y sin ella o tratados con hipotensores

Factores de riesgo	HTA o tratados (n = 72)	No hipertensos (n = 63)	p
Causales			
Edad (años)	55 (7)	50 (7)	0,00001
Colesterol total ≥ 240 mg/dl	31,9	17,5	0,053
C-HDL*	16,7	4,8	0,028
C-LDL ≥ 160 mg/dl	30,6	19	ns
Hábito de fumar > 10 cigarrillos/día	23,6	22,2	ns
Glucosa > 126 mg/dl	6,9	0	0,033
Condicionantes			
TG > 200 mg/dl	22,2	6,3	0,009
Fibrinógeno > 300 mg/dl	54,2	43,5	ns
Predisponentes			
Historia familiar	22,5	19	ns
Obesidad central†	48,6	25	0,005
Inactividad física	41,7	31,7	ns
Insulina > 14 mU/ml	36,7 (22/60)	13,2 (7/53)	0,004
Indice de insulinorresistencia > 3,1	45 (27/60)	30,2 (16/53)	0,1
Indicadores de riesgo			
Apo B > 120 mg/dl	17,2	9,3	ns
Apo B/C-HDL 2,6	25,9	9,3	0,022
CT/C-HDL > 4,5	45,8	23,8	0,008
C-LDL/C-HDL > 3,0	41,7	20,6	0,009

Los valores se expresan en porcentajes.

HTA: Presión sistólica ≥ 140 mm Hg y/o presión diastólica ≥ 90 mm Hg o tratados.

* En varones: C-HDL < 35 mg/dl; en mujeres: C-HDL < 45 mg/dl.

† Varones: BMI > 27 kg/m² e IC > 1,33; mujeres: BMI > 27 kg/m² e IC > 1,20.

deró como valor de corte el percentilo 66,6%, que fue 3,5 en varones y 2,4 en mujeres.

A fin de analizar la prevalencia de los factores de riesgo para la aterosclerosis, éstos se categorizaron en causales, condicionantes y predisponentes, de acuerdo con recientes opiniones de expertos. (25)

Los factores de riesgo causales más frecuentes entre los sujetos con HTA o tratados respecto de los

no hipertensos (Tabla 2) fueron la edad ($p < 0,00001$), la hipercolesterolemia ($p < 0,053$), C-HDL < 35 mg/dl en los varones y C-HDL < 45 mg/dl en las mujeres ($p = 0,028$) y la hiperglucemia ($p = 0,033$). Entre los factores de riesgo condicionantes se halló la hipertrigliceridemia ($p = 0,009$) y no se observaron diferencias significativas para el fibrinógeno > 300 mg/dl. Los factores de riesgo predisponentes fueron la OC ($p = 0,005$)

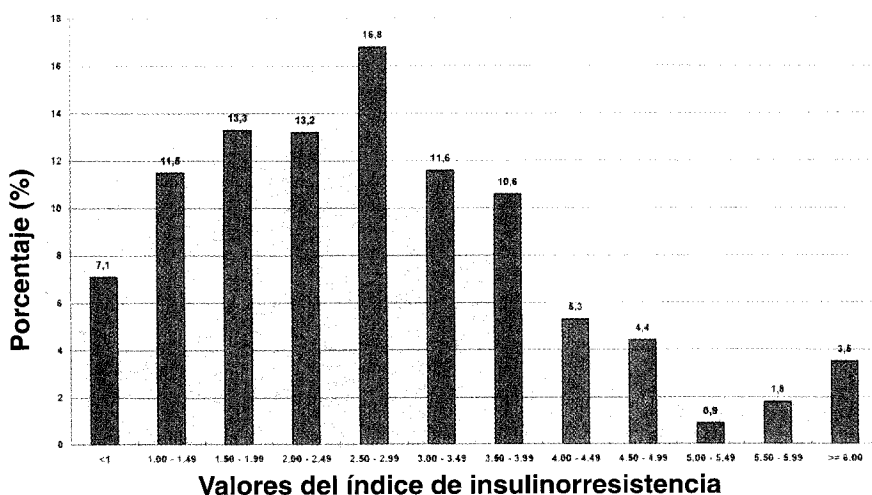


Fig. 1. Distribución de la frecuencia según los valores del índice de insulinorresistencia (IR) hallados en 113 sujetos de ambos sexos de 40 a 68 años.

Tabla 3
Factores de riesgo causales, condicionantes y predisponentes para la aterosclerosis según los terciles del índice de insulinoresistencia (IR) en 113 sujetos de ambos sexos de 40 a 68 años

	Índice de insulinoresistencia			p (‡)
	< 2,1 (n = 38)	2,1-3,1 (n = 37)	> 3,1 (n = 38)	
Causales				
Edad (años)	50 (7)	53 (7)	53 (7)	ns
Colesterol total ≥ 240 mg/dl	21,1	27	28,9	ns
C-HDL*	10,5	5,4	13,2	ns
C-LDL ≥ 160 mg/dl	18,4	24,3	28,9	ns
Hipertensión arterial (≥ 140/90 mm Hg)	50	48,6	68,6	ns
Presión sistólica ≥ 140 mm Hg	34,3	38,9	45,7	ns
Presión diastólica ≥ 90 mm Hg	22,9	36,1	51,4	0,013
Hábito de fumar > 10 cigarrillos/día	23,7	21,6	15,8	ns
Glucosa > 126 mg/dl	0	2,7	7,9	ns
Condicionantes				
TGL > 200 mg/dl	5,3	13,5	26,3	0,035
Fibrinógeno > 300 mg/dl	57,6	77,4	63,3	ns
Predisponentes				
Historia familiar	10,8	32,4	18,4	ns
Obesidad central†	26,3	21,6	61,1	0,003
Inactividad física	28,9	31,6	50	0,062
Indicadores de riesgo				
Apo B > 120 mg/dl	5,6	16,1	22,2	0,042
Apo B/C-HDL > 2,6	8,3	19,4	25	0,053
CT/C-HDL > 4,5	18,4	27	52,6	0,002
C-LDL/C-HDL > 3,0	18,4	24,3	44,7	0,013

Los valores se expresan en porcentajes.

Las desviaciones estándar se expresan entre paréntesis.

* En varones: C-HDL < 35 mg/dl; en mujeres: C-HDL < 45 mg/dl.

† Varones y BMI > 27 kg/m² e IC > 1,33; mujeres y BMI > 27 kg/m² e IC > 1,20.

‡ Se compara el tercio más alto con el más bajo.

y la hiperinsulinemia (p = 0,004). El análisis de los índices indicadores de riesgo mostró que los sujetos con HTA o tratados tenían más frecuentemente respecto de los no hipertensos: Apo B/C-HDL > 2,6 (p = 0,022), CT/C-HDL > 4,5 (p = 0,008) y C-LDL/C-HDL > 3,0 (p = 0,009).

En la Figura 1 se observa la distribución de la frecuencia de los valores de IR. La media para ambos

sexos fue 2,8 ± 1,6 (n = 113), con un mínimo de 0,6 y un máximo de 11,8; el percentilo 33,3% fue 2,1 y el percentilo 66,6% fue 3,1; se consideraron valores "altos" los que superaban el percentilo 66,6%.

Se comparó la frecuencia de cada factor de riesgo entre el grupo con el tercio más alto de IR *versus* el más bajo (Tabla 3). La presencia de IR > 3,1 se asoció significativamente con la presión diastólica > 90

Tabla 4
Predictores del síndrome metabólico hallados por análisis de regresión logística múltiple hacia adelante según Wald en 113 sujetos de ambos sexos de 40 a 68 años

	B	SE	Wald	Sig
Obesidad central	1,6075	0,6556	6,0119	0,0142
Edad	0,1152	0,0479	5,7868	0,0161
Actividad física	-1,5178	0,6396	5,6305	0,0177
Constante	-8,0902	2,7759	8,4939	0,0036

Variable dependiente: síndrome metabólico*.

Variables independientes: sexo, edad, actividad física, nivel de instrucción y obesidad central†.

* Síndrome metabólico: HTA o tratados ‡ e IR > 3,1§ y TG/HDL > tercio alto^{||}.

† HTA: Presión sistólica ≥ 140 mm Hg y/o presión diastólica ≥ 90 mm Hg.

§ IR: Índice de insulinoresistencia.

^{||} TG/HDL: Varones: TG/HDL > 3,5; mujeres: TG/HDL > 2,4.

† Obesidad central: Varones: BMI > 27 kg/m² e IC > 1,33; mujeres: BMI > 27 kg/m² e IC > 1,20.

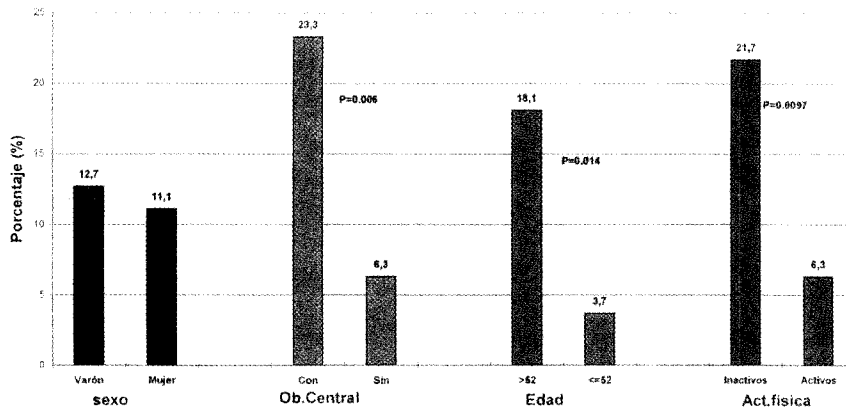


Fig. 2. Prevalencia del síndrome metabólico según el sexo, la obesidad central, la edad y la actividad física en 113 sujetos de ambos sexos de 40 a 68 años.

mmHg ($p = 0,013$), TG > 200 mg/dl ($p = 0,035$), OC ($p = 0,003$) y posiblemente con la inactividad física ($p = 0,062$). Todos los índices indicadores de riesgo para la aterosclerosis fueron significativamente más frecuentes entre los sujetos con IR > 3,1 respecto de aquellos con IR < 2,1.

Se halló que los sujetos con TG/C-HDL > tercio alto según el sexo ($n = 43$) versus TG/C-HDL < tercio bajo según el sexo ($n = 46$) tenían OC significativamente mayor (51,2% versus 23,9%, $p = 0,03$), presión sistólica ≥ 140 mm Hg (46,2% versus 25,0%) y C-LDL ≥ 160 mg/dl (34,9% versus 13,0%, $p = 0,05$), respectivamente.

En este estudio se definió síndrome metabólico (SM) a la presencia simultánea de IR > 3,1 más HTA o tratados y la relación TG/C-HDL > tercio más alto según el sexo.

La correlación de Spearman ajustada para el sexo entre SM y las variables clínicas y bioquímicas fue significativa para: edad, $r = 0,222$ ($p = 0,013$); OC, $r = 0,217$ ($p = 0,017$); actividad física, $r = 0,204$ ($p = 0,022$); CT, $r = 0,172$ ($p = 0,055$); Apo B, $r = 0,195$ ($p = 0,045$); ácido úrico, $r = 0,21$ ($p = 0,019$); glucosa, $r = 0,23$ ($p = 0,01$). No se hallaron diferencias significativas en la prevalencia de hiperapo B (C-LDL < 160 mg/dl y Apo B > 120 mg/dl) entre sujetos con SM y sin él (15,4% y 6,1%, respectivamente).

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple hacia adelante según Wald, considerando variable dependiente a la presencia o no de SM y variables independientes a la edad, el sexo, la actividad física, el nivel de instrucción y la OC. La primera variable seleccionada por el modelo fue OC, luego la edad y por último la actividad física, que se halló inversamente relacionada con SM; en la Tabla 4 se muestran los resultados.

La prevalencia de SM en el total de la población estudiada fue del 12,6%. En la Figura 2 se puede observar que el SM estaba presente en el 12,7% de los varones y en el 11,1% de las mujeres, sin diferencias significativas entre sexos. Tomando en cuenta

las variables predictoras seleccionadas por el modelo multivariable, la OC resultó el mejor predictor de SM, hallándose en el 23,3% con OC versus el 6,3% sin OC ($p = 0,006$). Tomando en cuenta la edad y considerando como valor de corte los 52 años (promedio de edad de la población estudiada), se halló el 18,1% de SM con edad > 52 años pero sólo el 3,7% de SM con edad ≤ 52 años ($p = 0,014$). Cuando se comparó la prevalencia de SM entre inactivos (sedentarios) versus activos y muy activos se halló el 21,7% versus el 6,3% ($p = 0,0097$).

DISCUSION

Los resultados obtenidos en este trabajo son válidos para esta muestra y no pretenden extrapolarse a la población en general; son útiles como una primera exploración para estimar la frecuencia con que se presenta el SM en la región en que vivimos y para estimar cuáles son sus mejores parámetros predictores.

La comparación de la prevalencia de SM entre los distintos autores se hace difícil porque existen diferentes criterios para informarlo y porque los valores de corte utilizados para cada parámetro suelen ser diferentes. Se ha comunicado que aproximadamente un 10% a 20% de los humanos caucásicos tendrían presente la insulinoresistencia, sin tener en cuenta a los diabéticos. (26) El European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR) incluyó resultados con estudios del *clamp* de 21 centros clínicos de Europa y halló el 15,6% de SM en individuos caucásicos sanos. (27) El estudio prospectivo DESIR en Francia (28) sobre una población de 5.207 sujetos de 30 a 65 años de ambos sexos informó una prevalencia de SM del 17% en los varones y del 9% en las mujeres; el SM se definió por la presencia de dos o más factores de riesgo entre los siguientes: insulinemia en ayunas > 10 mU/L, glucemia > 6,6 mM/L, TG > 2,3 mM/L, presión arterial $\geq 160/95$ mm Hg, C-HDL < 40 mg/dl, relación cintura/cadera $\geq 1,00$ en el varón y $\geq 0,90$ en la mujer y microalbuminuria > 20 mg/L; el SM se mostró más frecuente en los varones que en

las mujeres en todos los intervalos de edad estudiados, con un incremento pronunciado de SM en las mujeres luego de los 54 años. En este trabajo se halló una prevalencia de SM del 12,6%, la cual se asemeja bien a la informada en los estudios precedentes; sin embargo, no se hallaron diferencias significativas entre sexos.

Los sujetos con HTA o tratados tenían mayor frecuencia de factores de riesgo causales (hipercolesterolemia y descensos de colesterol HDL), condicionantes (hipertrigliceridemia), predisponentes (obesidad central e hiperinsulinemia), así como mayor frecuencia de los índices indicadores de riesgo Apo B/C-HDL > 2,6, CT/C-HDL > 4,5 y C-LDL/C-HDL > 3,0. La frecuencia de insulina > 14 mU/L observada tanto en HTA o tratados como en normotensos coincide bien con la hallada por otros autores que informaron insulina > 13 mU/L en el 45% de los varones y el 25% de las mujeres hipertensos. (29) Otros autores (30) hallaron el 32% de hiperinsulinemia en una población hipertensa y fueron predictores de hiperinsulinemia el índice de masa corporal, la trigliceridemia y la edad. En sujetos normotensos y no diabéticos, utilizando el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico, se ha comunicado que la presión diastólica, pero no la sistólica, está relacionada directamente con la concentración de insulina en ayunas y ambas se correlacionan inversamente con la sensibilidad a la insulina, para ambos sexos. (31) En un estudio anterior en mujeres posmenopáusicas se halló que el índice de insulinoresistencia pudo explicar el 19,9% de la variabilidad de la presión diastólica luego de ajustar para edad, BMI y cintura/cadera ($R = 0,463$, $p < 0,0005$). (20)

En este trabajo no hubo diferencias entre sexos para IR y el valor de corte utilizado fue 3,1 (percentil 75). La comparación de la frecuencia de factores de riesgo entre sujetos con IR > 3,1 *versus* IR < 2,1 fue estadísticamente significativa para los factores causales (presión diastólica ≥ 90 mm Hg), condicionantes (TG > 200 mg/dl) y predisponentes (OC y actividad física) y todos los índices indicadores de riesgo estudiados, lo cual también fue observado por otros autores. (32)

La elevada frecuencia de factores e indicadores de riesgo coronario en sujetos con HTA o tratados como en aquellos con IR > tercilo alto señala una mayor probabilidad para la presencia de placas ateromatosas, aun sin signos o síntomas clínicos, si se toman en cuenta los resultados hallados en un trabajo anterior en coronarios y controles demostrados por cinecoronariografía, (33) del que surgió que la Apo B/C-HDL, la presencia de hiperlipoproteinemias, el índice de concididad y la historia familiar fueron los mejores predictores de enfermedad coronaria y además la Apo B/C-HDL se correlacionó bien con la severidad de la afección.

Se supuso la presencia de dislipemia en el SM en aquellos sujetos que tenían valores de TG/C-HDL que superaban el tercilo más alto; este índice puede estar aumentado por incrementos en los TG (numerador) o descensos en las concentraciones de C-HDL (denominador) o por ambas circunstancias, todas ellas vinculadas al síndrome metabólico y asociadas con un aumento del riesgo para la enfermedad coronaria. (13, 34) Recientemente se han publicado evidencias sobre la presencia de un gen que influye la relación TG/C-HDL y se encontraría en la región 7q32.3-qter. (35)

La obesidad central se evaluó a través de BMI e IC. Se ha observado que la circunferencia de la cintura (numerador de IC) estaba más fuertemente asociada con el nivel de tejido adiposo visceral abdominal que la relación cintura/cadera, utilizando la tomografía computarizada como método de referencia. (36)

La definición de OC utilizada en este trabajo incluyó sujetos con sobrepeso y obesos con predominio de obesidad central y fue muy frecuente en la población analizada (42,4% de los varones y 33,3% de las mujeres), de los cuales el 22,3% tenían SM, lo cual señala la necesidad de una mayor concientización en la población sobre el control de este factor de riesgo cardiovascular.

La obesidad se debe a un balance energético positivo explicado por un incremento del ingreso de energía o por un gasto disminuido de ella o por ambos. (37) Se han identificado varios genes que regulan la energía y se ha puesto atención en el gen de la leptina, una proteína producida solamente por el tejido adiposo, con receptores a nivel hipotalámico, pero se necesitan más estudios para conocer la fisiología de la regulación del balance energético. (38) Se ha planteado la hipótesis de que la presencia de SM en sujetos con obesidad central podría estar inducida por una mayor acción del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HHA) produciendo hipercortisolismo, lo cual junto con una disminución de los niveles de las hormonas sexuales y de la hormona de crecimiento aumentarían los depósitos grasos contribuyendo a la insulinoresistencia. La estimulación del eje HHA puede estar relacionada con la depresión, la ansiedad, el estrés, el alcohol, el hábito de fumar y con factores psicosociales y socioeconómicos. (39, 40)

Por otra parte, se ha informado que los componentes del SM pueden estar asociados con el sobrepeso y la obesidad desde edades tempranas. En el estudio Bogalusa, (41) realizado en 9.167 sujetos de 5 a 17 años, en el que se comparó BMI < P85 *versus* BMI \geq P85, en los niños obesos se hallaron los siguientes *odds ratio* respecto de aumentos de colesterol total: 2,4; presión diastólica: 2,4; presión sistólica: 4,5;

triglicéridos: 7,1, e insulina: 12,6. El peso ganado luego de los 20 años está fuertemente asociado con el riesgo de tener insulinoresistencia en la edad media de la vida, luego de ajustar esta relación respecto de la edad, la talla, la actividad física, el consumo de cigarrillos, la educación y la historia familiar de diabetes. (42) Estos hallazgos señalan que el control de la obesidad debe hacerse en todas las edades para reducir la incidencia de trastornos metabólicos asociados con las enfermedades cardiovasculares.

Aunque el SM puede ser adquirido por hábitos de vida inadecuados, la presencia de sus componentes en familias sugiere también un posible componente genético. Se han propuesto numerosos genes que podrían ser candidatos para explicar la susceptibilidad a este síndrome y entre ellos se encuentran el receptor beta3-adrenérgico, la lipasa hormonosensible, la lipoproteinlipasa, la proteína IRS-1, la glucoproteína de membrana PC-1, la glucógeno sintetasa de músculo esquelético y el factor de necrosis tumoral alfa, entre otros. (43)

Los sujetos que superaban los 52 años tuvieron una prevalencia mayor de SM que los menores de esta edad. El estudio DESIR (28) informó en varones una prevalencia del 8% entre los 30 y los 34 años y alcanzó el 28% entre los de 60 a 64 años; en las mujeres, en cambio, hasta los 54 años no superó el 8%, pero luego de esta edad subió bruscamente hasta alcanzar el 19% entre los 60 y los 64 años. El aumento de la edad actuaría sobre los distintos componentes del SM por diferentes caminos y existiría una expresión diferente de los tejidos a la sensibilidad a la insulina, aumentando la insulinoresistencia y contribuyendo a la presencia del SM. (26) Sin embargo, estaría en controversia si este aumento de la insulinoresistencia es una consecuencia biológica del envejecimiento o si se produce por la acción de factores relacionados con el medio ambiente o el estilo de vida, como son la obesidad incrementada, la mayor distribución grasa central o la inactividad física. (44)

La tercera variable predictora de SM fue la actividad física y se mostró que los sujetos inactivos tenían mayor frecuencia de SM que los activos o muy activos. Es conocido que la actividad física es otra variable medioambiental que modula la insulinoresistencia, (45) puede mejorar la sensibilidad a la insulina, bajar los niveles de insulina y TG en sangre, disminuir la presión arterial e incrementar las concentraciones séricas de C-HDL. (46, 47) El Centro para el Control y Prevalencia de las Enfermedades de Atlanta (CDC) y el Colegio Americano para la Medicina del Deporte (ACSM) han recomendado que los adultos deberían realizar por lo menos 30 minutos de actividad física moderada a intensa por día durante todos los días de la semana, (48) lo cual

ha sido ratificado por consenso en el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos. (49)

Aunque en este trabajo no se halló una asociación significativa entre el nivel de instrucción de los sujetos y la presencia de SM, otros autores han utilizado el nivel de educación para estimar el nivel socioeconómico y hallaron que la escasa educación está asociada con SM en mujeres de 35 a 65 años luego de ajustar para la edad, estado de la menopausia e historia familiar de diabetes. (50)

De acuerdo con los objetivos propuestos, el promedio de IR fue $2,8 \pm 1,6$ y el valor de corte fue 3,1. Los sujetos con hipertensión arterial o tratados o con valores de IR $> 3,1$ tenían mayor prevalencia de factores de riesgo causales, condicionantes y predisponentes para la aterosclerosis respecto de aquellos no hipertensos o con IR $< 2,1$, mostrando que los componentes del síndrome metabólico estudiados se asocian fuertemente con el riesgo cardiovascular. La presencia de SM en el grupo poblacional estudiado fue del 12,6% y teniendo en cuenta el sexo, fue del 12,7% en los varones y del 11,1% en las mujeres. Se demostró que eran portadores de SM el 23,3% de los sujetos con OC, el 18,1% de los mayores de 52 años y el 21,7% de los sedentarios.

Estos resultados coinciden bien con el criterio de que cambios medioambientales, como son un mayor aporte alimentario con un bajo nivel de actividad física, observado frecuentemente en nuestra sociedad occidental, conducen a la obesidad y particularmente a la obesidad abdominovisceral, desencadenando fenómenos de insulinoresistencia y luego el síndrome metabólico, posiblemente en sujetos más predisuestos genéticamente. Estos resultados sugieren la necesidad de identificar a los portadores de SM y aplicar los mayores esfuerzos en el tratamiento para disminuir la frecuencia de factores de riesgo modificables y prevenir la enfermedad coronaria.

SUMMARY

INSULIN RESISTANCE INDEX AND METABOLIC SYNDROME IN A POPULATION OF SOUTHERN ARGENTINA

Objective

To determine the prevailing insulin resistance index (IR) values, predictors and frequency of metabolic syndrome (MS) in a group of the local population in our region.

Methods

The study was performed on 135 civil servants and retired individuals, 68 males and 67 females of 51 ± 7 and 53 ± 7 years old respectively. Total cholest-

terol (TC), HDL-c, triglycerides (TG), apolipoprotein B, uric acid, glucose, and fibrinogen were determined in all of them. Insulin and IR were obtained in 113 individuals.

Results

Average IR values were 2.8 ± 1.6 . Differences found between individuals with hypertension or using antihypertension drugs (AHT) and those with normal blood pressure were: mean age 57 ± 7 vs. 50 ± 7 ($p = 0.00001$), $TC \geq 240$ mg/dl, 31.9% vs. 17.5% ($p = 0.05$); HDL-c < 35 mg/dl in males or HDL-c < 45 in females, 16.7% and 4.8% ($p = 0.028$); TG > 200 mg/dl, 22.2% vs. 6.3% ($p = 0.009$); central obesity (CO), 48.6% vs. 25.0% ($p = 0.005$); insulin > 14 mIU/ml, 36.7% vs. 13.2% ($p = 0.004$) respectively. MS was defined by the requirement of AHT or treated plus IR > 3.1 and TG/C-HDL > 3.5 in males or > 2.4 in females. Multiple logistic regression analysis showed that the best MS predictors were CO, older age and sedentary life. The prevalence of MS in the whole population studied was 12.6%, and when the analysis was performed according to sex, it turned out to be 12.7% in males vs. 11.1% in females (ns); 23.3% with CO vs. 6.3% without it ($p = 0.006$). Prevalence of MS considering age resulted of 18.1% in patients older than 52 years old vs. 3.7% in younger ones ($p = 0.014$); 21.7% in sedentary subjects vs. 6.3% in active people ($p = 0.0097$).

Conclusions

IR "cut off" point was 3.1. The prevalence of MS in the population studied was 12.6% and was higher in people with CO (23.3%), individuals older than 52 years old (18.1%) and with sedentary life style (21.7%). The results suggest the importance of the detection of MS diagnosis to correct or modify the cardiovascular risk factors.

Key words Metabolic syndrome - Insulin resistant patients - Cardiovascular risk factors - Age - Central obesity - Sedentary life style

BIBLIOGRAFIA

- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO consultation group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998; 15: 539-553.
- Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endoc Rev* 1985; 6: 45-68.
- Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993; 137: 959-965.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS y col. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
- Lindahl B, Asplund K, Eliasson M y col. Insulin-resistance syndrome and fibrinolytic activity. *The Northern Sweden MONICA Study. Intern J Epidemiol* 1996; 25: 291-299.
- Després J-P, Mallette A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr Op Lipidol* 1994; 5: 274-289.
- Després J-P, Lamarche B, Mauriege P y col. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-957.
- Modan M, Halkin H, Almog S y col. Hyperinsulinemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-817.
- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP y col. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-722.
- Després J-P. Dyslipidaemia and obesity. *Baillière's Clin Endocrinol Metabol* 1994; 8: 629-660.
- Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin-resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Int Med* 1992; 231: 25-30.
- Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81 (suppl): 18B-25B.
- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P y col. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85: 37-45.
- Assmann G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (The PROCAM Experience). *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-737.
- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P y col. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1114-1120.
- Austin MA, Edwards KL. Small dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 167-171.
- Sniderman A, Shapiro S, Marpole D y col. Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia (increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (beta lipoproteins). *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77: 604-608.
- Coniglio RI, Dahinten E, Vidal EJ y col. Prevalencia de los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares en zonas urbanas de la Patagonia argentina. *Estudio Multicéntrico. Medicina (Buenos Aires)* 1992; 52: 320-332.
- Coniglio RI, Etchepare C, Vásquez LA y col. Frecuencia del síndrome metabólico en mujeres postmenopáusicas según el índice de masa corporal y la relación cintura/cadera. *Clínica en Investigación en Arteriosclerosis (Barcelona, en prensa)*.
- Valdez R, Seidell JC, Ahn YL y col. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A cross-population study. *Intern J Obesity* 1993; 17: 77-82.
- Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1023-1038.
- Coniglio RI. Determinación de apolipoproteína B por electroinmunodifusión en pacientes normo e hipercolesterolémicos. *Acta Bioquím Clin Lat* 1983; 17: 401-408.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the ultracentrifugation. *Clin Chem* 1972; 18: 449-502.
- Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease. Integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999; 100: 988-998.
- Hansen BC. Genetics of insulin action. *Baillière's Clin Endocrinol Metabol Intern Pract Res* 1993; 7: 1033-1061.

27. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H y col. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). Insulin action and age. *Diabetes* 1996; 45: 947-953.
28. Vol S, Cailleau M, Caces E y col. Identification of subjects with an insulin-resistance syndrome profile. XIth International Symposium on Atherosclerosis. October 1997, Paris.
29. Vanhala MJ, Pitkajarvi TK, Keinanen-Kiukaanniemi SM y col. Hypersinsulinemia in hypertensive subjects: Validity of a test for the detection of insulin resistance in clinical practice. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 463-467.
30. Altamirano JH, Marco E, Delucchi A y col. Predictores de hiperinsulinemia en hipertensos esenciales. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67: 573-578.
31. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B y col. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. Role of age and obesity. *Hypertension* 1997; 30: 1144-1149.
32. Adachi H, Jacobs DR, Hashimoto R y col. Clustering of cardiovascular risk factors in hyperinsulinemia in Japanese without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40: 181-190.
33. Coniglio RI, Ordóñez F, Polini N y col. Atherosclerosis coronaria: Factores de riesgo causales, condicionales y predisponentes asociados con la presencia y severidad demostrada por angiografía. Presentado para publicar.
34. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997; 95: 1-4.
35. Shearman AM, Ordovas JM, Cupples LA y col. Evidence for a gene influencing the TG/HDL-C ratio on chromosome 7q32.3-qter: A genome-wide scan in the Framingham Study. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1315-1320.
36. Pouliot MC, Després J-P, Lemieux S y col. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-468.
37. Björntorp P. Obesity: A chronic disease with alarming prevalence and consequences. *J Intern Med* 1998; 244: 267-269.
38. Björntorp P. Obesity. *Lancet* 1997; 350: 423-426.
39. Björntorp P. Obesity and the adipocyte. Neuroendocrine factors in obesity. *J Endocrinol* 1997; 155: 193-195.
40. Björntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition* 1997; 13: 795-803.
41. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR y col. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103: 1175-1182.
42. Everson SA, Golberg DE, Helmrigh SP y col. Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 1637-1640.
43. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Brit J Nutr* 2000; 83 (Suppl 1): S39-S48.
44. Muller DC, Elahi D, Tobiu JD y col. The effect of age on insulin resistance and secretion. A review. *Semin Nephrol* 1996; 16: 289-298.
45. Rosenthal M, Haskell WL, Solomon R y col. Demonstration of a relationship between level of physical training and insulin-stimulated glucose utilization in normal humans. *Diabetes* 1983; 32: 408-411.
46. Krotkiewski M, Mandroukas K, Sjostrom L y col. Effects of longterm physical training on body fat, metabolism, and blood pressure in obesity. *Metabolism* 1979; 28: 650-658.
47. Mayer-Davis EJ, D'Agostino R, Karter AJ y col. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA* 1998; 279: 669-674.
48. Pate RR, Pratt M, Blair SN y col. Physical activity and public health: A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1996; 273: 402-407.
49. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. Physical activity and cardiovascular health. *JAMA* 1996; 276: 241-246.
50. Wamala SP, Lynch J, Horsten M y col. Education and the metabolic syndrome in women. *Diabetes Care* 1999; 22: 1999-2003.