

Factores determinantes de la respuesta insulínica en sujetos con pruebas normales de tolerancia oral a la glucosa

Jaime Villena Chávez*, Sandro Corigliano**, Juan Guanira***.

RESUMEN

La resistencia a la insulina (RI) es una alteración que ha sido relacionada al síndrome plurimetabólico y conlleva mayor riesgo de enfermedad coronaria.

La respuesta de insulina durante el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG), puede indirectamente valorar la RI en un paciente.

Con el objeto de determinar en nuestro medio los valores de insulina sérica basal y a los 120 minutos después del TTOG con 75 gramos y los factores condicionantes de esta respuesta, se han estudiado 92 sujetos (65 mujeres) normotensos, con un TTGO normal (OMS 1997) de 42.1 ± 13.9 años de edad, con índice de masa corporal (IMC) de 31.8 ± 7.6 kg/m².

La mediana de la insulina basal y los valores del cuartil inferior (CI) y superior (CS) fueron 11.85 uUI/ml (6.92-18.51) y a los 120 minutos 41.7 (26.3-93.3). Al agrupar a los sujetos de acuerdo al IMC (OMS 1997), en normales, con sobrepeso y obesos, las medianas de insulina basal y los valores del CS y CI fueron: 6.6 (5.6-8.7), 11.5 (7.4-13.5) y 16.3 (9.4-27.4), respectivamente ($p < 0.00001$) y a los 120 minutos: 31.5 (19.2-34.4), 76.5 (30.1-76.8) y 96.9 (35.8-138) ($p < 0.00001$). No hubo diferencia en la respuesta entre sexos ni con el antecedente familiar de diabetes.

La insulina basal correlacionó significativamente con el peso ($r = 0.52$), IMC ($r = 0.57$), perímetro de la cintura ($r = 0.48$) y triglicéridos ($r = 0.469$). En el análisis de regresión múltiple, el IMC fue la única variable asociada independientemente a la insulina basal ($p < 0.0212$).

La insulina a los 120 minutos correlacionó en forma significativa con el valor de insulina basal ($r = 0.77$), la relación insulina/glucosa ($r = 0.77$), el índice de HOMA ($r = 0.75$), el IMC ($r = 0.44$), el perímetro de la cintura ($r = 0.339$) y los triglicéridos ($r = 0.36$). En el análisis de regresión múltiple la única variable asociada independientemente fue la insulina basal ($p < 0.00001$).

Palabras clave: Insulina, Obesidad, Tolerancia oral a glucosa, Diabetes, Resistencia a insulina.

SUMMARY

Insulin resistance (IR) has been associated to the plurimetabolic syndrome, a known risk factor for coronary heart disease.

Fasting plasma insulin and the 120 minutes insulin response to an oral glucose tolerance test (OGTT), are both widely used in clinical practice and indirectly estimate IR.

The aim of this study is to determine insulin levels in our population, both fasting and at 2 hours after 75 g oral glucose load, and the factors conditioning them. 92 normotensive subjects (65 females), aged 42.1 ± 13.9 years, with a mean body mass index (BMI) of 31.8 ± 7.6 kg/m² and with a normal OGTT (WHO 1997) were studied.

Median of serum fasting insulin and the values of the upper (UQ) and lower quartiles (LQ) were; 11.85 uU/ml (6.92-18.51).

Grouping subjects by the BMI, as normal, overweight and obese (WHO 1997), the median of the basal insulin and the UQ and LQ values were 6.6 (5.6-8.7), 11.5 (7.4-13.5) and 16.3 (9.4-27.4), respectively ($p < 0.00001$) and after 120 minutes post glucose oral load were: 31.5 (19.2-34.4), 76.5 (30.1-76.8) and 96.9 (35.8-138) ($p < 0.00001$). There was no difference in basal or 120 minutes insulin, nor by sex, neither by diabetic antecedent in relatives.

Basal insulin correlated significantly with weight ($r = 0.52$), BMI ($r = 0.57$), waist circumference (WC) and triglycerides ($r = 0.469$). Multiple regression analysis disclosed BMI as the only variable related to basal insulin ($p < 0.0212$).

Insulin after 120 minutes glucose load correlated significantly with basal insulin ($r = 0.77$) and triglycerides ($r = 0.36$). Multiple regression analysis showed basal insulin independently related to it ($p < 0.00001$).

Key words: Insulin, Obesity, Oral glucose tolerance test, Diabetes, Insulin resistance.

* Profesor Principal, Departamento de Medicina, Instituto de Investigaciones de la Altura (IIA), universidad Peruana Cayetano Heredia.

** Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina, Instituto de Investigaciones de la altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

*** Médico-Cirujano, Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

INTRODUCCION

La Resistencia a la insulina (RI) es una alteración que ha sido relacionada a intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL-Colesterol e hipertensión arterial, asociación conocida como síndrome plurimetabólico y conlleva mayor riesgo de enfermedad coronaria (1-5). a este conjunto de alteraciones se ha añadido recientemente la obesidad central, hiperuricemia, elevación de partículas de LDL pequeñas y densas, incremento inhibitorio del activador del plasminógeno tipo I, hiperleptemia, resistencia a la leptina y microalbuminuria (6).

La RI se valora mediante el clamp euglicémico de insulina (7,8), considerado el estándar de oro. Otros procedimientos como, el método de modelo mínimo de Bergman (9-11) y el test de supresión de insulina (8), correlacionan muy bien con el clamp de glucosa, pero como aquél, son infrecuentemente usados en clínica, por el tiempo que demandan.

Se ha postulado que la relación insulina/glucosa y el índice de resistencia a la insulina, derivado del modelo homeostático (HOMA) (12) en base a glicemia e insulinemia, pueden ser de utilidad para este propósito, pero tienen una variabilidad de hasta 30% con respecto al clamp (8).

La medición de insulina plasmática y la respuesta insulínica al test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG), se usan cada vez más rutinariamente e indirectamente pueden valorar la RI en un paciente, especialmente ante la eventualidad de niveles altos de insulina con hiperglicemia (7,13,15). Particularmente la medición de la insulina plasmática, correlaciona bastante bien con el clamp euglicémico de glucosa y ha sido planteado su uso para este fin (16).

Con el objeto de determinar en nuestro medio, los valores de insulina sérica basal y a los 120 minutos después del TTOG con 75 gramos y los factores condicionantes de esta respuesta, es que se plantea el presente estudio.

MATERIAL Y METODOS

Durante 1997-1998, se han estudiado 154 sujetos aparentemente sanos, de ambos sexos, mayores de 18 años. a quienes se les sometió a un test de tolerancia oral a la glucosa con 75 g, de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (17), tomando una muestra basal de glicemia e insulina y otra a los 120 minutos de ingerida la carga glucosa. De acuerdo a este último valor de glicemia, los sujetos fueron clasificados en normales, con intolerancia a la glucosa o con diabetes mellitus, si la glicemia a los 120 minutos era <140 mg/dl, ≥ 140 y <200 mg/dl o ≥ 200 mg/dl, respectivamente (OMS 1997) (18).

Ciento once sujetos tuvieron un test de tolerancia a la glucosa normal. Siete fueron excluidos por presentar hipertensión arterial, el resto forma parte del presente reporte. Estos 92 sujetos, fueron clasificados de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) en normales (IMC ≥ 18.5 -24.99 kg/m²), con sobrepeso (IMC ≥ 25 -29.99) y

obesos (IMC ≥ 30), según criterios de OMS (19).

En una ficha clínica se registró la edad, género, sexo, antecedente de diabetes en familiar de primer grado, antecedente de hipertensión arterial, hiperlipidemia, enfermedad coronaria, tabaquismo y consumo de alcohol.

A cada paciente se le tomó el peso, la estatura, el perímetro de la cintura en el punto medio entre el reborde costal y la espina iliaca antero-superior (19), el perímetro de la cadera a la altura del trocánter mayor abarcando la parte más prominente de los glúteos y la presión arterial con un esfigmomanómetro de mercurio (20).

Se calculó el índice de masa corporal (IMC) (peso/talla²), el cociente cintura/cadera y la presión arterial media (PAM) [PAM= presión diastólica + (Presión sistólica-diastólica)/3].

Se determinó en suero: colesterol total, HDL-colesterol, y triglicéridos, por método enzimático, en la Clínica de Lípidos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Se calculó el LDL-colesterol de acuerdo a la fórmula de Friedwald (21).

La glicemia fue obtenida en tubos con fluoruro de sodio y fue determinada en suero, mediante el método de glucosa oxidasa. La insulina se determinó en suero, por radioinmunoensayo (Diagnostic Products Corporation, LA, California). El coeficiente de variación intra e interensayo fue de 12% y 10%, respectivamente. Ambos fueron procesados en el laboratorio de Endocrinología del Instituto de Investigaciones de la Altura (IIA) de la UPCH.

Se calculó el cociente insulina/glicemia, el índice de resistencia a la insulina por el método de HOMA (12) (HOMAIR= [(glicemia/18)* (insulina)]/22.5 y la diferencia entre el valor de glicemia e insulina entre los 120 minutos y el basal.

El análisis estadístico fue realizado con el programa Statgraphics 6.0 en el laboratorio de Endocrinología del IIA.

Los datos son presentados como media \pm desviación estándar en las variables de distribución normal y como mediana y valores del percentil 25 (p25) y 75 (p75), en aquellas que no tenían esa distribución.

Las diferencias entre grupos fueron estudiadas por el análisis univariado y bivariado de la varianza, cuando éstas eran homogéneas y por el método de análisis unilateral de varianza por rangos de Kruskal-Wallis, cuando no lo eran.

Se buscó correlación entre variables mediante el cálculo del coeficiente de correlación por rangos de Spearman.

Para el cálculo de la regresión múltiple se transformó las variables dependientes que no tenían distribución normal a sus respectivos logaritmos.

Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Las características demográficas, antropométricas y clínicas se muestran en la tabla I. Los valores del perí-

metro de la cintura/cadera y de la presión arterial se incrementaron conforme aumentaba el IMC.

No hubo diferencia en el peso, IMC, cintura, valores de presión arterial y perfil de lípidos entre ambos sexos (datos no mostrados).

La mediana de la insulina basal en los 92 sujetos fue de 11.85 uU/ml, siendo el valor del percentil 25: 6.92 y del percentil 75: 18. La diferencia entre cuartiles fue 11.6.

La mediana de la insulina a los 120 minutos luego de la ingesta de 75 g de glucosa fue de 41.7 uU/ml, y los valores del p25: 26.3 y del p75: 93.3. El valor intercuartiles fue 67 uU/ml.

Los valores de glicemia basal no fueron diferentes en los grupos estudiados. El valor a los 120 minutos fue mayor en el grupo con sobrepeso. La insulina basal, a los 120 minutos, la diferencia entre ambas, la relación insulina/glucosa y el índice de HOMA fueron mayores conforme se incrementaba el IMC (tabla 2).

De acuerdo al análisis bivariado de varianza no hubo diferencia en la insulina basal, ni a los 120 minutos después de la sobrecarga de glucosa, entre sexos ni entre los que tenían antecedente familiar de diabetes.

Las variables relacionadas en forma significativa con los niveles de insulina basal y a los 120 minutos se muestran en la tabla 3.

Se realizó un análisis de regresión múltiple, tomando el logaritmo de la concentración de insulina basal como variable dependiente y como variables independientes el IMC, perímetro de la cintura, nivel de triglicéridos y se agregó la edad y el antecedente familiar de diabetes por ser variables biológicas importantes.

El coeficiente beta se muestra en la tabla 4. Se observa que sólo el IMC fue finalmente la única variable asociada en forma significativa a la concentración basal de insulina.

Se hizo lo mismo con el valor de insulina a los 120 minutos, expresado como logaritmo. No se consideró el índice HOMA, el cociente insulina/glucosa, ni la glicemia a los 120 minutos por estar fuertemente relacionados a la insulina basal.

Se observó que el valor de insulina basal era el único que correlacionaba significativamente con el valor a los 120 minutos (tabla 5).

DISCUSION

En estos 94 sujetos con TTOG normal, al agruparlos según el IMC, observamos, en forma significativa y progresiva un mayor perímetro de la cintura. En cambio el cociente cintura/cadera, fue comparable entre obesos y sujetos con sobrepeso, siendo en ambos mayor que el de los sujetos normales.

Dada la variación racial en el perímetro de la cadera es que recientemente se está dando mayor importancia al perímetro de la cintura (19).

La presión arterial sistólica y media fueron similares en los sujetos obesos y con sobrepeso. Estos a su vez, tenían valores mayores normales. La presión

Tabla 1.- Variables demográficas, antropométricas, valores de presión arterial y perfil de lípidos en sujetos con test de tolerancia oral a la glucosa normal, clasificados de acuerdo al IMC.

	Normales	Sobrepeso	Obesos	p
n	20	22	52	
Mujer/hombre	13/7	12/10	40/11	
Edad, años	41.4±11.7	47.7±12	39.9±15	0.0672
Peso, k	59.6±9.2	67.2±7.9	92.3±17	<0.00001
IMC, kg/m ²	23.2±1.6	27.1±1.6	37.3±5.8	<0.00001
Cintura, cm.	72.4±6.4	90.6±5.3	107.2±14	<0.00001
Cintura/Cadera	0.84±0.08	0.93±0.08	0.92±0.12	0.0324
PAS, mm Hg	110.8±9.5	121.5±20.5	122.8±12.9	0.014
PAD, mmHg	73.8±6.5	73.0±9.95	77.4±6.1	0.041
PAM, mmHg	86.2±6.2	89.1±12.3	92.3±7.1	0.0124
Colesterol*	194.4±47	191.5±33.2	195.1±45	ns
HDL-Colesterol*	48.4±14	42.2±8.5	45.2±14	ns
LDL-Colesterol*	121.2±41	115.9±31	124.9±40	ns
Triglicéridos*	114.4±110	172.5±113	146.3±73	ns

PAS: Presión Arterial sistólica

PAD: Presión Arterial diastólica

PAM: Presión arterial media

*:mg/dl

ns: no significativo

Tabla 2.- Valores de Glicemia e Insulina basales y 120 minutos post carga de 75 gramos de glucosa oral, en sujetos normales, clasificados de acuerdo al IMC.

	Normales	Sobrepeso	Obesos	p
n	20	22	52	
Glucosa basal, mg/dl	84.4±11.3	90.5±11	88.4±13	ns
Glucosa 120 min	94.3±16.4	111.1±18.3	103.7±19.8	0.0203
Glucosa basal	7.4	21.7	14.0**	ns
Glucosa 120 min				
p 25	-1.7	8.4	1.48	
p 75	20.6	31.5	26.7	
Insulina basal, uU/ml	6.6	11.5	16.3	<0.0001
p 25	5.6	7.4	9.4	
p 75	8.7	13.5	27.4	
Insulina 120 min	31.5	76.5	96.9	0.0006
p 25	19.2	30.1	35.8	
p 75	34.4	76.8	137.8	
Insulina basal-Insulina 120	16.6	35.3	41.7	<0.0001
p 25	13.8	19.0	21.5	
p 75	26.3	65.0	110.3	
Insulina/Glucosa	0.08	0.12	0.17	<0.0001
p 25	0.07	0.08	0.1	
p 75	0.10	0.14	0.34	
Índice HOMA	1.3	2.7	3.6	<0.0001
p 25	1.0	1.5	2.1	
p 75	2.1	3.0	6.4	

*Media ± DE

p 25: percentil 25

** Mediana

p 75: percentil 75

Tabla 3.- Coeficiente de correlación de Spearman, de diversas variables con los valores de insulina basal y a los 120 minutos después de la sobrecarga oral de 75 gr de glucosa en sujetos normales.

INSULINA BASAL	r	p
Variables		
IMC	0.5728	<0.00001
Peso	0.5254	<0.00001
Cintura	0.4821	0.0001
Triglicéridos	0.4695	0.0002
INSULINA 120 MINUTOS	r	p
Variables		
Insulina basal	0.7798	<0.00001
Insulina/Glucosa	0.7779	<0.00001
Índice HOMA	0.7563	<0.00001
IMC	0.4497	<0.00001
Glucosa 120 min	0.4301	<0.00001
Peso	0.4279	<0.00001
Triglicéridos	0.3629	0.0043
Cintura	0.3397	0.0051

Tabla 4.- Modelo de regresión múltiple, considerando al logaritmo de la concentración de insulina basal, como variable dependiente.

Variable dependiente	Coefficiente	p
Constante	0.794759	0.2894
Antecedente familiar de diabetes	-0.250091	0.2094
IMC	0.048428	0.0212
Perímetro de la cintura	0.007245	0.4585
Edad	-0.008827	0.179
Triglicéridos	0.001983	0.0512

R² ajustado= 0.4046 p< 0.00001

Tabla 5.- Modelo de regresión múltiple, considerando al logaritmo de la concentración de insulina a los 120 minutos post carga oral de 75 gramos de glucosa, como variable dependiente.

Variable independiente	Coefficiente	p
Constante	3.31302	0.0002
Antecedente familiar de diabetes	-0.056234	0.7926
IMC	-0.00960	0.6750
Perímetro de la cintura	-0.003487	0.7395
Edad	-0.002976	0.6758
Triglicéridos	0.000473	0.6723
Insulina basal	0.059618	0.0000

R² ajustado= 0.4919 p< 0.00001

diastólica fue mayor en los sujetos obesos que en los otros grupos.

La relación entre los valores de presión arterial y la prevalencia de hipertensión, con la grasa corporal y la distribución de ésta, ha sido bien establecida en diversos estudios (22-26).

No encontramos diferencia en el perfil de lípidos en las tres categorías de sujetos, de acuerdo al IMC, aunque éste estuvo relacionado al nivel de triglicéridos en forma significativa ($r=0.299$, $p=0.0193$). Quizás si hubiésemos dividido a los sujetos en base al perímetro de la cintura, indicador de grasa abdominal, las diferencias hubieran sido mayores (27-28).

Una correlación mejor fue encontrada entre el perímetro de la cintura y los triglicéridos ($r=0.3478$, $p=0.0160$) y marginal con el HDL-Colesterol ($r=-0.2591$, $p=0.0822$).

El TTGO ha sido usado hace mucho tiempo para la valoración de la tolerancia a carbohidratos (29), sin embargo es recién a partir de 1979 que el National Diabetes Data Group (30), fija en forma definida las condiciones para su realización y los criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa. Posteriormente éstos han sido adoptados y modificados por la OMS (17,18,31).

El TTGO tiene gran sensibilidad, sobretodo cuando se considera el valor de las 2 horas, pero su reproducibilidad puede variar entre 30% a 50%. Diversos factores pueden influenciarlo. Tales como dieta previa, la cual debe incluir el consumo de 150 g de

carbohidratos/día los 3 días previos, el periodo de ayuno, que debe ser entre 10 a 16 horas, el ejercicio, estrés y el consumo de drogas. Se debe hacer en el paciente ambulatorio y no está permitido que fume durante el procedimiento (17,18,30-34).

En nuestro estudio no encontramos diferencia en la glicemia basal entre los diferentes grupos. La glicemia de ayuno es una medición reproducible y no varía con la edad ni actividad física del sujeto (32).

La glicemia a las dos horas fue mayor en los sujetos con sobrepeso y obesidad que en los normales. Tuvo una correlación positiva con la edad ($r=0.3126$, $p=0.0030$), IMC ($r=0.20$, $p=0.0552$), glicemia basal ($r=0.32$, $p=0.0023$) e insulina basal ($r=0.2883$, $p=0.0060$). La mayor elevación de glucosa a las dos horas en los sujetos de más peso es un indicativo de resistencia a insulina (35).

La medición simultánea de insulina durante el TTGO, ha sido utilizada desde hace tiempo. Así, Reaven y col en 1968 (13) establecieron el patrón de insulinemia en personas normales, con diabetes química y con hiperglicemia de ayuno leve y moderada. Esto sirvió posteriormente para establecer que la resistencia a la insulina y no la deficiencia insulínica, era el factor primario en la fisiopatología de la diabetes mellitus 2 (36).

En nuestro medio se ha medido la insulina durante el TTGO en estudios de altura, particularmente durante la gestación (37) y mal de montaña crónico (38).

La insulinemia durante el TTGO es indicativa del grado de resistencia a la insulina y correlaciona bien con ésta cuando se utiliza técnicas apropiadas para valorarla (14-15, 33,39,40), especialmente en sujetos no diabéticos.

No se ha podido establecer puntos de corte absolutos para saber quiénes son los sujetos con hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina en base a la insulinemia durante el TTGO. Los diversos estudios han empleado el corte de dos desviaciones estándar por encima del promedio, el cuartil superior o el área bajo la curva, para definir a estos sujetos, dentro de una población (40-45). De ahí que sea necesario establecer valores normales para cada grupo humano, bajo ciertas condiciones de medición, dado que los valores de insulina varían de acuerdo al tipo de radioinmunoensayo utilizado. Si éste es muy específico, la importancia de ésta como factor predictivo de riesgo coronario se incrementa tremendamente, particularmente en población caucásica (46). Cuando se usa uno menos específico, que determine también proinsulina, la relación se atenúa (46).

Nosotros utilizando un ensayo ampliamente usado a nivel mundial, aunque no específico, encontramos valores de insulina que no tienen distribución normal, por lo tanto el uso de la mediana y percentiles es lo más adecuado. en el grupo total la mediana fue de 11.85 uU/ml y el cuartil superior de 18 uU/ml, por lo tanto aquellos con cifras mayores a ésta, podrían considerarse hiperinsulinémicos.

La insulina basal se está considerando un parámetro indicativo de resistencia a la insulina (16,39), siendo esta relación hiperbólica (47), es decir en condiciones de baja sensibilidad, pequeños cambios en ésta, producen gran variación en los niveles de insulina, y cuando existe una mayor sensibilidad, cambios sustanciales en el índice de sensibilidad, producen sólo pequeñas variaciones de la insulinemia.

Los niveles de insulina plasmática son también un factor predictivo de enfermedad coronaria (46). Los niveles de insulina, junto con el cociente cintura/cadera y el IMC, correlacionan con la prevalencia de hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL-colesterol, hipertensión, diabetes mellitus e hiperuricemia, en blancos y negros de ambos sexos (49), y con la prevalencia de factores de riesgo coronario (45).

El IMC fue el factor predictivo más importante del valor de insulinemia basal Muller y col (42), encontraron también una mejor correlación de la insulina de ayuno con el IMC ($r=0.41$) que con la relación cintura/cadera ($r=0.26$).

Depres JP (48) encontró una relación similar entre el IMC y la insulina de ayuno ($p=0.41$).

La ganancia de peso después de los 20 años incrementa el riesgo de desarrollar algunos de los componentes del síndrome plurimetabólico y de los niveles de insulina de ayuno, según el estudio de Kuopio (50).

Aunque la grada corporal total correlaciona con los niveles de insulina y resistencia a ella (51,52), se ha considerado que la grasa abdominal es la que muestra una correlación mejor (3,27,28). No ha sido el caso en nuestro estudio, debido por una parte a que el perímetro de la cintura y el IMC estaban fuertemente correlacionados ($r=0.8716$, $p<0.00001$) y a que probablemente el perímetro de la cintura, no es un indicador tan preciso de la grasa intrabdominal, la cual debe valorarse por técnicas sensibles como tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear (28,29) o densitometría dual por rayos X (53).

La respuesta insulínica a las dos horas, estuvo fuertemente relacionada a la insulina basal y a los índices derivados de ella, como la relación insulina/glucosa y HOMIR. Este último ha sido utilizado para valorar la resistencia a la insulina en el "Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido" (UKPDS) (54) y recientemente para estudiar la prevalencia de insulino resistencia en la ciudad de Bruneck, Italia (55).

La insulina de ayuno y después de las dos horas en el TTOG, tiene variabilidad racial (56), siendo mayor en hispanos y negros americanos que en población blanca, de ahí la necesidad de establecer los niveles de ambas en cada grupo humano, lo cual ha sido el propósito del presente estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607, 1988.
- 2.- Reaven GM, Laws A. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia and coronary heart disease. *Diabetologia* 37; 948-52, 1994.
- 3.- Reaven GM. Pathophysiology of Insulin Resistance in Human Disease. *Physiol Rev* 1995; 75:473.
- 4.- Chen I, Reaven G. Insulin resistance and atherosclerosis. *Diabetes Reviews* 1997; 5: 331-364.
- 5.- DeFronzo RA, Ferrannini E Insulin Resistance a Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 14: 173-94, 1991.
- 6.- Zimmet PZ. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. *Diabetologia* 1999; 42: 499-518.
- 7.- Bergman RN, DT Finegood, Ader M. Assessment of Insulin Sensitivity in Vivo. *Endocrine Rev* 1985; 6: 45-86.
- 8.- Scheen AJ, Paquot N, Castillo MJ, Lefebvre PJ. How to measure Insulin Action in Vivo. *Diabetes Metabolism Reviews* 1994; 10: 151-188.
- 9.- Bergman RN, Ziya Ider Y, Bowden R, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979; 236: E667.
- 10.- Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the Insulin Sensitivity Index in Man Derived by the Minimal Model Method and the Euglycemic Glucose Clamp. *J Clin Invest* 1987; 79:800.
- 11.- Bergman RN. Toward Physiological Understanding of Glucose Tolerance. Minimal Model Approach. *Diabetes* 1989; 38: 1512-27.
- 12.- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
- 13.- Reaven G, Miller R. Study of the relationship between glucose and insulin responses to an oral glucose load in man. *Diabetes* 1968; 17: 560.
- 14.- Olefsky J, Farquhar JW, Reaven GM. Relationship between fasting plasma insulin level resistance to insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. *Diabetes* 1993; 42: 1663-1672.
- 15.- Khan SE, Prigeon RL, McCulloch DK et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta cell function in human subjects. *Diabetes* 1993; 42: 1663-1672.
- 16.- American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance 1998; 21: 310-314.
- 17.- Diabetes Mellitus. Informe de un grupo de Estudio de la OMS. Serie de Informes Técnicos 727. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1985
- 18.- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
- 19.- Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. (WHO, Geneva 1998).
- 20.- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
- 21.- National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on: Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 89: 1329-1445, 1994.
- 22.- Kannel WB, Brand N, Skinner JJ. The relation of adiposity to blood pressure and the development of hypertension. *Arch Intern Med* 1967; 67: 48-59.
- 23.- Modan M, Halkin H. Hyperinsulinemia or Increased Sympathetic Drive as Links for Obesity and Hypertension *Diabetes Care* 1991; 14: 470-487. 59.
- 24.- Smith U, Gudjornsdottir S, Landin K. Hypertension as a Medicine 1991; 29: Supp 12: 1-7.
- 25.- Spiegelman D, Israel RI, Bouchard C, Willet WC. Absolute fat mass, percent body fat and body fat distribution: which is the real determinant of blood pressure and serum glucose?. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1033-44.
- 26.- Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts R. Weight and blood pressure. Findings in Hypertension Screening of 1 Million Americans. *JAMA* 1978; 240: 1607-1610.
- 27.- Kissebah AH, Krakower G. Regional Adiposity and Morbidity. *Physiological Reviews* 1994; 74: 761-811.
- 28.- Kissebah AH. Central Obesity: measurement and metabolic effects. *Diabetes Reviews* 1997; 5: 8-20.
- 29.- Himsworth HP. Diabetes Mellitus. *Lancet* 1936; 1: 27.
- 30.- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1038-57.
- 31.- WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. WHO Technical Report Series 646. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1980.
- 32.- Nelson R. Oral Glucose Tolerance Test: Indications and Limitations. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 263-69.
- 33.- Stolk RJ, Orchard TJ, Grobee D. Why Use the Oral Glucose Tolerance Test?. *Diabetes Care* 1995; 18: 1045-49.
- 34.- Mc Cance DR, Hanson RL, Charle MA, Jacobson LTH, Penitt DJ, Bennett P, Knowler WC. Which Test for Diagnosing Diabetes?. *Diabetes Care* 1993; 18: 1042-1044.
- 35.- O'Rahilly S, Hattersley A, Vaag A, Gray H. Insulin resistance as the major of impaired glucose tolerance: a self fulfilling prophesy? *Lancet* 1994; 344: 585-589.
- 36.- Reaven GM, Bernstein R, Davis B, Olefsky JM. NonKetotic Diabetes Mellitus: Insulin Deficiency or Insulin Resistance?. *Am J Med* 1976; 60: 80-88.
- 37.- Llerena LA, Muñoz JM, Garmendia F. Niveles de Insulina inmunoreactiva (IR) durante el tercer trimestre de la gestación a nivel del mar y de la altura, en la tolerancia oral a la glucosa (TOG) (Resumen 18). V Jornadas Peruanas de

Endocrinología. Cusco: Sociedad Peruana de Endocrinología, 1973, p36.

38.- Llerena LA, García M, Guerra-García R. Acidios grasos no esterificados (AGNE) e insulina inmunoreactiva (IIR) durante la tolerancia oral a la glucosa (TOG) en nativos normales de altura (NNA) y en pacientes con mal de montaña crónico (MMC). (Resumen 25) V Jornadas Peruanas de Endocrinología. Cusco: Sociedad Peruana de Endocrinología, 1973, p43.

39.- Hollenbeck CB, Chen N, Chen YD, Reaven GM. Relationship Between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. Diabetes 1984; 33: 460-63.

40.- Laasko M. How good marker is insulin level for insulin resistance? Am J Epidemiol 1991; 7: 403-422.

41.- Lindahl B, Asplund K, Hallmans G. High serum insulin, insulin resistance and their associations with cardiovascular risk factors. The Northern Sweden MONICA population study. Journal of Internal Medicine 1993; 234: 263-70.

42.- Muller DC, Elahi D, Pratley RF, Tobin JD, Andres R. An Epidemiological Test of The Hyperinsulinemia-Hypertension Hypothesis. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 344-548.

43.- Stout RW. Insulin and Atheroma. 20-Yr Perspective. Diabetes Care 1990; 13: 631-654.

44.- Fontbonne AM, Eschwege EM. Insulin and Cardiovascular Disease. Paris Prospective Study. Diabetes Care 1991; 14: 461-469.

45.- Zavaroni I, Bonora E, Pagliaza M. et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. N Engl J Med 1989; 320: 702-706.

46.- Ruige JB, Asendelft WJJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and Risk of Cardiovascular Disease. A Meta-Analysis. Circulation 1998; 97: 996-1001.

47.- Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW et al. Quantification of the relationship between Insulin Sensitivity and B-Cell Function in Human Subjects. Diabetes 1993; 42: 1663-72.

48.- Depres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S et al. Hyperinsulinemia as an Independent Risk Factor for Ischemic Heart Disease. N Eng J Med 1996; 45: 1547-1555.

49.- Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Selby JV, D'Agostino RB, Haffner SM, Sholinsky P, Bergamn R et al. Insulin Sensitivity and Abdominal Obesity in African-American, Hispanic, and Non-Hispanic White men and Women. The Insulin resistance and Atherosclerosis Study. Diabetes 1996; 45: 1547-1555.

50.- Everson SA, Goldberg DE, Helmrich SP, Lakka TA, Lynch JW, Kaplan GA, Salonen JT. Weight Gain and the Risk of developing Insulin Resistance Syndrome. Diabetes Care 1998; 21: 163-1647.

51.- Caro JF. Insulin resistance in Obese and Non obese Man. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 691-695

52.- Reaven GM, Moore J, Greenfield M. Quantification of Insulin Secretion and in vivo Insulin Action in Non obese and Moderately Obese Individuals with Normal Glucose Tolerance. Diabetes 1983; 32: 600-604.

53.- Svendsen OL. Body composition and fat distribution by dual energy X-ray absorptiometry in overweight postmenopausal women. Danish Medical Bulletin 1996; 43: 249-262.

54.- Multicentre Study, UK Prospective Diabetes Study: V. Characteristics of newly presenting type 2 diabetic patients: estimated insulin sensitivity and islet B-cell function. Diabetic Med 1988; 5: 444-448.

55.- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Albericche M et al. Prevalence of Insulin Resistance in Metabolic Disorders. The Bruneck Study. Diabetes 1998; 47: 1643-1649.

56.- Haffner SM, D'Agostino RB, Saad MF, Rewers M, Mykkanen L, Selby JV et al. Increased Insulin resistance and Insulin Secretion in Nondiabetic African-Americans and Hispanics compared with Non-Hispanic Whites. The Insulin resistance and Atherosclerosis Study. Diabetes 1996; 45: 742-748.

¿Por qué es importante la donación de un órgano?

El trasplante es la única alternativa de vida para las personas que tienen daño irreversible en algunos de sus órganos y tejidos. Permite salvar vidas y es el único ámbito de la salud que existe gracias al compromiso de la sociedad en su conjunto.

Por ello, el considerar la donación de nuestros órganos en el caso de fallecimiento, es un acto de amor y desprendimiento, porque trasciende la vida, aún después de la muerte.

¿Te negarías a recibir un órgano para seguir viviendo...

No, verdad?

Entonces;

¿Por qué no ser donante?

Si tú tienes el deseo de apoyar para que se puedan salvar vidas: Inscríbete y comunícaselo a tu familia, exprésale tu voluntad de ser donante.



Es deber de la familia respetar la voluntad del donante.



EsSalud