

ANEXO

PREVALENCIA DE LA INSULINORESISTENCIA Y SU ASOCIACIÓN CON DIABETES TIPO 2 Y OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Luis de Loredó, Marcela Steinacher, Diego Carri, Hugo Luquez, Roberto Madoery
Servicio Diabetología y Nutrición. Hospital Privado de Córdoba S.A.

RESUMEN

Se presentan los resultados de una investigación epidemiológica en la provincia de Córdoba (RA) con el objetivo de estudiar la insulinoresistencia (IR) en relación a riesgo aumentado para diabetes y su asociación con los FREA. En total fueron 1413 personas entre 20 y 70 años de edad, de ambos sexos (Deán Funes 18885 habitantes; muestra 715; Oncativo 13880 habitantes; muestra 696). Se estudiaron los factores de riesgo arterial tradicionales (HTA, Dia; DPD, Ob, Sed, Tab). Para valorar Insulinorresistencia (IR) se utilizó el *homeostasis model assesment* (HOMA - IR). Se constató alta prevalencia de IR y clara asociación con los FREA tradicionales, colocando a estas poblaciones, representativas de las nacionales, dentro de las poblaciones occidentales de alto riesgo de enfermedad arterial.

ABSTRACT

We present the results of an epidemiological research undertaken in the province of Córdoba (Argentina) with the aim of studying insulin-resistance (IR) in relation to the increased risk for diabetes and its association with risk factors of arterial disease (RFAD). Overall, there were 1413 subjects between 20 and 70 years of age, from both sexes (Dean Funes 18.885 inhabitants; sample 715; Oncativo 13880 inhabitants; sample 696).

We studied traditional arterial risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity, sedentary life, smoking). To evaluate IR we used the homeostasis model assessment (HOMA-IR). We found a high prevalence of IR clearly related to the traditional (RFAD), thus placing these populations, representatives of national ones, among the western populations at high risk for arterial disease.

INTRODUCCIÓN

La asociación entre insulinoresistencia (IR), riesgo de Diabetes tipo 2 y Enfermedad Cardiovascular está ampliamente relacionada en numerosas publicaciones. Se encuentra escasa información sobre la prevalencia de IR y su relación con otras variables en nuestro país y en especial en la Provincia de Córdoba.

Los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y diabetes están fuertemente asociados. Numerosos estudios han demostrado un significativo aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aun antes del diagnóstico clínico de diabetes, sugiriendo un agresivo manejo de los factores de riesgo en individuos con riesgo aumentado de diabetes (99).

En la actualidad no existe discusión sobre el impacto de la IR en el inicio y desarrollo de la Diabetes tipo 2, así como su relación con otros FREA. Muchos han

sido los métodos utilizados para valorar la IR, siendo el *gold standard* el Clamp Euglucémico- Hiperinsulinémico. Sin embargo, lo costoso y poco práctico de este método ha dado el impulso para el desarrollo de nuevas técnicas para la estimación de la sensibilidad insulínica a través de modelos matemáticos como el Homeostasis model assessment (HOMA - IR). Los resultados muestran que el HOMA-IR es una herramienta precisa para la valoración de la sensibilidad insulínica en los tejidos periféricos, en la práctica diaria.

Su bajo costo y sensibilidad apoyan su aplicabilidad en estudios de grandes poblaciones. Es así que el HOMA-IR ha sido avalado por la literatura como método óptimo para medir IR sobre todo en estudios epidemiológicos.(100,101) Valores altos de HOMA-IR se han relacionado con incremento en la morbimortalidad cardiovascular en diferentes grupos de estudio, en pacientes con y sin diabetes.(102,103,104) y estudios epidemiológicos lo han mostrado como fuerte predictor de desarrollo de Diabetes tipo 2. (105) El HOMA -IR es un predictor independiente de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. Mejorar la IR podría tener beneficios no solo en el control de la glucosa sino en la prevención de la Enfermedad Cardiovascular de los pacientes con diabetes tipo 2 (106).

OBJETIVOS:

1. Investigar la prevalencia de IR en dos poblaciones del interior de la Provincia de Córdoba.

2. Investigar asociación entre IR y riesgo de Diabetes tipo 2.

3. Investigar qué elementos clínicos y/o de laboratorio de rutina pueden ser útiles para estimar IR

4. Investigar asociación entre IR y otros FREA: Edad; Obesidad; Perímetro de Cintura mas de 100 cm; Sedentarismo; Tabaquismo; Hipertensión Arterial (HTA); Glucemia en ayunas alterada (GAA); Tolerancia disminuida a la glucosa (TDG) ; Hipertrigliceridemia; Colesterol HDL disminuido; Colesterol LDL aumentado; Hipercolesterolemia total.

MATERIAL Y METODOS

Población: fueron incluidos en este estudio dos poblaciones del interior de la provincia de Córdoba: Ciudad de Dean Funes (18.885 habitantes según censo Nacional 1991) y Ciudad de Oncativo (13.800 habitantes según censo Municipal 1998). La muestra, seleccionada aleatoriamente, por conglomerados, en dos etapas de manera sistemática, ascendió a un total de 715 personas en la localidad de Dean Funes y a 696 personas en la localidad de Oncativo. Sobre ese total de 1413 personas se excluyeron 104 que reunían criterios de Diabetes, quedando así una muestra de 1309 personas.

Criterios de inclusión: ciudadanos con residencia estable en el ejido municipal, de ambos sexos y que tuvieran entre 20 y 70 años de edad.

Encuesta: se confeccionó una encuesta cualicuantitativa con preguntas estructuradas en forma di y policotómicas que contenían datos de filiación, hábitos (Tabaquismo. Actividad Física), consumo de medicamentos, antecedentes personales de Diabetes tipo 2 y de los factores de riesgo cardiovascular investigados. **Examen físico:** consistió en el registro de medidas antropométricas y en la toma de la Presión Arterial con esfigomanómetro de mercurio en dos oportunidades, en el brazo derecho y en posición sentada con un intervalo de diez minutos entre cada determinación y luego de un reposo de por lo menos cinco minutos. Se tomó como resultado final de esta variable el promedio de ambas determinaciones realizadas. **Laboratorio:** las muestras de sangre fueron extraídas luego de un ayuno de 12 horas Se realizó inicialmente un control de glucemia por punción capilar a modo de *sreening* a fin de determinar si se realizaba prueba de tolerancia oral a la glucosa(POTG).

Las personas con glucemia capilar entre 100 y 150 mg/dl fueron sometidas a POTG, así como a una de cada seis personas con glucemia menor de 100mg/dl, tomadas al azar, a modo de referencia y para ser extrapolado a la población general. No se realizó POTG a las personas con glucemia capilar mayor de 150 mg/dl por considerarlos diabéticos, valores que se

confirmaron luego por glucemia plasmática. Además se realizó medición de glucemia, Colesterol Total, Colesterol LDL, Colesterol HDL, Triglicéridos, Insulinemia. El material se procesó en la ciudad de Córdoba en el laboratorio del Hospital Privado.

Insulinorresistencia.

Criterios y valores de referencia.

Se utilizó como método diagnóstico de Insulinorresistencia el HOMA, definido

según la siguiente fórmula: HOMA: relación entre Glucemia en ayunas en mg/dl (GA) x Insulinemia en ayunas (IA) y 405 ($GA \times IA / 405$). Se tomó como insulinorresistentes aquellos pacientes que tuvieron un HOMA-IR mayor a 2,5.(107). Realizando una curva ROC con HTA, el punto de corte estuvo en 2,5. A fin de evaluar la relación de los factores de riesgo cardiovascular con los mayores índices de HOMA-IR, se distribuyó la población insulinorresistente en cuartiles. Tabla N° 5.

Tabla N° 5

HOMA-IR	
Inferior a 2,5	No IR
2,51 a 3,5	Primer cuartil
3,51 a 4,5	Segundo cuartil
4,51 a 5,5	Tercer cuartil
Mayor a 5,5	Cuarto cuartil

Obesidad: según criterios de la OMS se estableció como obesidad a valores de Índice de Masa Corporal (IMC) superiores o iguales a 30 .

Perímetro de cintura. Se tomó como corte 100 cm para ambos sexos, por optar por una medida práctica y uniforme, a pesar que algunas recomendaciones sugieren valores diferentes para ambos sexos (108).

Sedentarismo: se recabaron datos sobre la actividad física semanal en cuanto a tipo y tiempo de la misma, se calculó la cantidad de Kilocalorías (Kcal) por semana que consumía la persona. Fueron rotulados como sedentarios quienes consumían menos de 500 Kcal por semana (11).

Tabaquismo: se consideró fumador a toda persona que al momento de la encuesta fumaba cualquiera fuera la cantidad de cigarrillos , o a quien había dejado de hacerlo hasta un año antes. Se consideró ex fumador a quien había dejado el hábito hacía mas de un año (4,110).

Hipertensión arterial: se consideró hipertenso a quienes tenían cifras de tensión arterial sistólica superior a 140 mm de Hg y/o cifras de tensión arterial diastólica superior a 90 mm de Hg , conforme a lo recomendado por la OMS(13) y el Congreso Argentino de HTA (111,112) .Fueron incluídas también aquellas personas hipertensas medicadas con cifras de tensión arterial normales al momento del control.(113)

Glucemia en ayunas alterada: definida como aquella glucemia en ayunas entre 110 y 125 mg / dl según criterios de la OMS(16)

Tolerancia disminuida a la glucosa: definida como glucemia en ayunas menor a 126 mg/dl y a los 120 minutos de la carga oral de la POTG entre 140 a 199 mg/dl (114) **Dislipemia:** se consideró valor alterado a los que tenían valores superiores (inferiores para HDL-Colesterol) a los de referencia estipulados por el Grupo Europeo de Ateroesclerosis (115) y el Forum Argentino de Dislipemias(116).Se estableció como

Colesterol Total elevado cuando las cifras eran superiores a 200mg/dl, LDL-Col elevado cuando fue mayor a 130 mg/dl, Triglicéridos elevados cuando fue mayor a 200 mg/dl y HDL-Col alterado cuando el valor fue inferior a 40 mg/dl.

RESULTADOS

Se estudiaron 1309 personas no diabéticas del total de la población de las dos localidades investigadas. La prevalencia de IR en las dos localidades investigadas, excluyendo la población diabética, fue de 26,8% (figura 2). La distribución según edad se puede observar en la tabla N° 6 y figura N° 3.

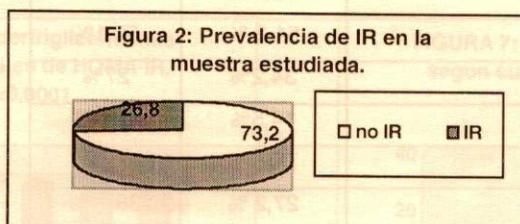
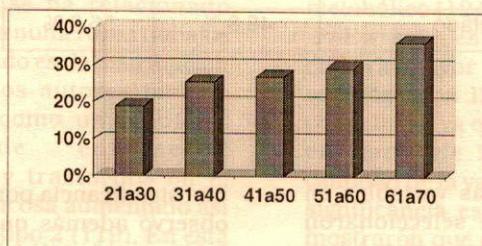


Tabla N° 6: Valores porcentuales de IR de acuerdo a décadas.

Edad	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
HOMA-IR > 2.5	19 %	25.6 %	27.1 %	29.4 %	36.4 %

$p < 0.0001$

Figura N° 3. Valor porcentual de IR por décadas



En cuanto a la asociación de IR otros factores de riesgo cardiovascular, el

análisis arrojó los datos que muestra la tabla N° 7.

Tabla N° 7

HOMA-IR	<2.5 NO IR	>2.5 IR	valor de p
No Obesos	84,2 %	54,2%	<0,0001
Obesos	15,8 %	40,8%	
Perímetro de Cintura < 100 cm	91,2 %	59,2 %	<0,0001
Perímetro de Cintura > 100 cm	8,8 %	26,3%	
Sedentarios	27,5 %	33%	<0,05
Activos	72,5 %	67%	
No tabaquistas	51,3 %	53,1%	<0,01
Tabaquistas	34,2%	27%	
Ex tabaquistas	14,5%	19,9%	
Normotensos	72,8 %	61,9 %	<0,0001
Hipertensos	27,2 %	38,1 %	
Glucemia en ayunas normal	97,1 %	90,9 %	<0,0001
Glucemia en ayunas alterada	2,9 %	9,1 %	
POTG normal	88,3 %	76,5 %	<0,01
POTG anormal	11,7 %	23,5 %	
TG normales	74,2 %	52,9%	<0,0001
Hipertrigliceridemia	25,8 %	47,1%	
Colesterol Normal	47,7 %	40,4 %	<0,06
Hipercolesterolemia	52,3 %	59,6 %	
HDL-COL Normal	78,6 %	71,3 %	< 0,007
HDL-COL Alterado	21,4 %	28,7 %	
LDL-COL normal	51,2%	43,7 %	<0,1
LDL-COL aumentado	48,8 %	56,3 %	

Una vez analizadas las variables en forma independiente, se seleccionaron aquellas que mejor correlación guardaban con el HOMA-IR en la distribución lineal

Las variables seleccionadas fueron: IMC mayor de 30, perímetro de cintura mayor de 100 cm, Hipertrigliceridemia y Glucemia Alterada en Ayunas .

Se realizó análisis de regresión múltiple con estas cinco variables arrojando un valor de R igual a 0,438; con

una significancia por Anova de 0,0001. Se observó además que para IR, Obesidad tuvo un odds ratio de 3,67; GAA de 3,34; Perímetro de cintura de 3,702 y TG de 2,554.

Con respecto al comportamiento de las variables en función de los cuartiles de HOMA- IR , estas variable presentaron un patrón lineal , con significancia estadística según se ilustra en las figuras 4, 5, 6 y 7.

Figura 4: Perímetro de Cintura > 100 cm según cuartiles de HOMA-IR
p<0,0001



Figura 5: Obesidad según cuartiles de HOMA-IR. p<0,0001

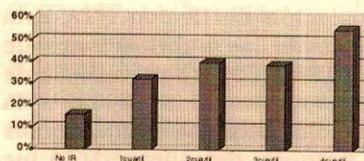


Figura 6: Hipertrigliceridemia según cuartiles de HOMA-IR.
p<0,0001

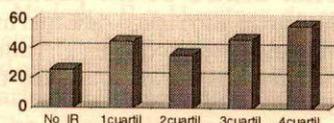
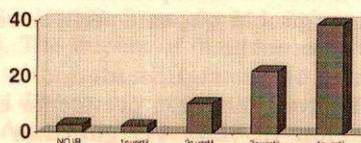


FIGURA 7: Glucemia en Ayunas según cuartiles de HOMA-IR.
P<0,0001



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La IR estimada por HOMA-IR es una entidad altamente prevalente en esta población no diabética. En la muestra estudiada, se observó que la IR aumentaba con la edad. Esto concuerda con la literatura consultada (117). Cabe mencionar que la insulinemia media basal tuvo tendencia a aumentar con la edad (118). La Obesidad se ha relacionado ampliamente con IR en numerosos trabajos (119) sobre todo cuando es de distribución central(120). Algunos autores incluso mencionan el IMC como un predictor independiente de enfermedad cardiovascular, IR y trastornos en el metabolismo de la glucosa aumentado así el riesgo de Diabetes tipo 2 (119). En esta muestra estudiada la prevalencia obtenida fue superior a la que mostraron otros estudios consultados (15, 121-123).

Se puede afirmar que las personas con IMC mayor a 30 son significativamente más IR, correlación que se mantiene a medida que se avanza en los cuartiles de HOMA-IR. Los resultados mostraron que el riesgo

de padecer IR en el grupo de Obesos es muy alto (OR: 3,67).

Como se mencionó anteriormente, la distribución central de la grasa corporal se ha asociado con IR y con metabolismo alterado de la glucosa (123). Se ha publicado incluso que esta variable se asocia en forma independiente con HTA sugiriendo un rol clave de la grasa abdominal en la expresión del Síndrome metabólico (124, 125).

En este estudio, el perímetro de cintura mayor de 100 cm mostró una relación con IR que podría describirse como lineal ya que a medida que aumenta el cuartil de IR aumenta también la cantidad de la variable alterada mostrando significancia estadística. Los resultados mostraron que el riesgo de padecer IR en el grupo de personas con cintura mayor de 100 cm es muy alto (OR: 3,7).

Esto transforma al IMC y al perímetro de cintura en herramientas útiles a la hora de estimar IR a través del examen físico.

Con respecto a actividad física, la prevalencia de sedentarismo no es tan alta si se compara con otras referencias

nacionales y Sudamericanas(4). Las personas sedentarias son significativamente más IR, aunque esto no se mantuvo a través de los cuartiles.

La asociación de IR con HTA está descripta desde las publicaciones de Reaven en 1988 (68). La prevalencia de HTA en esta muestra fue semejante a la de otros estudios nacionales y americanos (33-31). Como era de esperar, HTA fue significativamente más prevalente en la población IR. Al igual que HTA, el patrón de dislipemia característico del Síndrome de Insulinorresistencia descripto originalmente (68) incluía aumento de triglicéridos con disminución de Colesterol HDL. En el presente estudio se pudo comprobar que este perfil se repite en nuestro medio.

La Hipertrigliceridemia fue significativamente más prevalente en la población IR. Los TG guardan una tendencia a elevar sus valores conjuntamente a los del índice HOMA-IR. Los resultados mostraron que el riesgo de padecer IR en el grupo de personas con aumento de TG es también muy alto (OR: 2,554).

El Colesterol -HDL también mostró significancia estadística, incluso en la distribución a través de los cuartiles. A pesar que no hubo significancia estadística entre Colesterol total, Colesterol-LDL e IR en esta muestra, ambos estuvieron aumentados en el grupo con HOMA-IR mayor a 2,5. Estos resultados eran esperables ya que no son variables ligadas directamente con Insulinorresistencia.

Entre otros factores, el riesgo de desarrollo de Diabetes tipo 2 aumenta con la edad, la presencia de Obesidad y el sedentarismo. Es más frecuente en individuos con HTA, Dislipemia, Tolerancia disminuida a la glucosa y Glucemia en ayunas alterada (33).

En este estudio el riesgo de Diabetes tipo 2 estimado por la GAA y la TDG aumentan su prevalencia en forma significativa en la población insulinorresistente.

Los insulinorresistentes se comportan como intolerantes en mayor proporción que los no IR. Los resultados mostraron que el riesgo de padecer IR en el grupo de

personas con GAA es también muy alta (OR:3,34).

Las variables que mejor se correlacionaron con IR fueron Obesidad, perímetro de cintura mayor de 100cm, hipertrigliceridemia y GAA.

Por esto, se puede recomendar el control de estos cuatro parámetros como los más significativos a evaluar en la práctica diaria a la hora de estimar IR, con un costo de laboratorio mínimo.

Todos los datos presentados mostraron que en nuestra población tenemos alta prevalencia de IR y que es clara la asociación de ésta con los Factores de Riesgo Cardiovascular. Estos índices la colocan dentro de las poblaciones occidentales de alto riesgo de Enfermedad cardiovascular, riesgo que es elevado aun antes del diagnóstico de Diabetes tipo 2 (125).

Es claro que se debe trabajar en la prevención y en el diagnóstico precoz para evitar o retardar la aparición de Diabetes tipo 2 en esta población de riesgo.

Se debe enfatizar en la corrección de cada uno de los factores de riesgo a través de cambios en el estilo de vida fundamentalmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doval HC, Tajer CD. Evidencias en Cardiología "De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas". Ed GEDIC. Buenos Aires (R. Arg) 2000.
2. Kannel WB, Dawber TR, Kagan KA, Ravotsky N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary disease. Six years follow up experience. The Framingham Study. Ann Inter Med 1961; 55: 33-50.
3. Conde C: Factores de riesgo no tradicionales en la Enfermedad coronaria. En : Placa aterosclerótica de alto riesgo. Cap. 16. R Esper y J Vilariño. Editores Proust Science. Barcelona (España) 2002.
4. Madoery R, Luquez H, de Loredó L, Roiter H y col. Estudio de los factores de riesgo en Deán Funes (Pcia Córdoba - R.A). Rev Argen Med 2001; III (Nº 3): 103-117.

5. No authors listed. The sixth report of the Joint Nacional Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997; 157:2413-46.
6. Nigro D, Vergotini J. La hipertensión arterial en Córdoba (RA). *Rev Fed Arg Cardiol.* 1999; 28: 69-75.
7. Verra F (coord. Comisión de Tabaquismo en el Consenso de Prevención Primaria y Secundaria de la Enfermedad Coronaria). Integrantes y Secretario (no listados). *Rev Arg Cardiol.* 2001 - 69 (supl 1): 12-21.
8. Kevorkof GV. Epidemiología del Tabaquismo en la ciudad de Córdoba. Tesis Doctoral FCM. UNC 1999.
9. Madoery R y Maestros de escuelas Municipales de la Ciudad de Córdoba (no listados): Tabaquismo en escuelas primarias de Córdoba (RA) FC Argentina Cap Cba - No publicado.
10. Plaza I, Mariscal RP, Ros Jellici J. El Estudio Fuenlabrada: el tabaco como factor de Riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. *Rev Esp Cardiol* 1990; 43 (7): 432-437.
11. Paffenbarger R, Hyde RT, Wing AL and Cheng - Cherig H. Physical activity all cause mortality and longevity of colleague alumni. *N Engl J Med* 1986; 314: 605-613.
12. Consenso de Prevención Primaria y Secundaria de la Enfermedad Coronaria con normatizaciones y consensos. Sedentarismo, coord. Dr. Peidro - No enumerados los integrantes. *Rev Argen Cardiol* 2001 - Vol 69 - Supl 1.
13. Rey RH. Evaluación del riesgo cardiovascular. De la teoría a la práctica. Capítulos de Cardiología SAC 2003: vol VIII, cap 3: 2-17.
14. Braguinsky J y col. Obesidad, Patogenia, Clínica y tratamiento. El Ateneo, Buenos Aires. 1996.
15. Kuczmarski RJ y col. Increasing prevalence of overweight among US adults. *JAMA.* 1994; 272: 205- 211.
16. Steimberg J, Daniels S. Obesity, Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Children. An American Heart Association Scientific Statement From the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation.* 2003; 107: 1448- 1453.
17. Bonadonna RC, Groop L, Kraemer N, et al. Obesity and insulin resistance secular trend in humans: a dose-response study. *Metabolism.* 1990;39: 452-459.
18. Rexrode KM, Manson JE et al. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol.* 1996; 11: 490- 495.
19. Beckman JA; Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA.* 2002; 287: 2570-2581.
20. Hu FB; Stampfer MJ, Solomon CG et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow up. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1717-1723.
21. Amos AF, Zimmet P, Mc Carty DJ.. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med.* 1997; 14 (Suppl 5): S 1- S 85.
22. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES. Et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA.* 2001; 286: 1195- 1200.
23. Keys A. Coronary Heart disease in seven countries. *Nutrition* 1997; 13: 250-252.
24. MRFIT Group. The multiple risk factor intervention trial. A Nacional Study of Primary Prevention of Coronary Herat disease. *JAMA* 1976; 235: 825-827.
25. Assman G, Shulte H. The Munster Heart Study "PROCAM" Results of follow up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 Supl. A.
26. Grupo de trabajo de la Sociedad Argentina de Cardiología: encuesta Multicéntrica de factores de riesgo coronario (EMSAC. MR) en la población general de la Argentina. *Rev Arg Cardiol* 1991; 59: 124-136.
27. Koch F, Salerno de Mina MR. Los factores de riesgo coronario en la población adulta sana de San Miguel de Tucuman. *Rev Arg Cardiol* 1992; 60: 441-447.

28. Tartaglione (h) J E, La Greca R D. Sobre peso en una población cerrada y su relación con los factores de riesgo cardiovasculares. *Rev. Arg. Cardiol.* 1996; 64: 481-487.
29. Piskors D, Locatelli H. Factores de riesgo en la ciudad de Rosario: Estudio FAROS. *Rev Fed Arg Cardiol* 1995; 24:499-508.
30. Cardiopatía Isquémica en la mujer. (2000) <http://www.tuotromedico.com/>.
31. Programa Nacional de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Rehabilitación de la Cardiopatía Isquémica. Dirección Nacional de Epidemiología. http://bvs.sld.w/revistas/res/vol14_4_01/res01401.pdf
32. Eaker E, Chesebro J, Sacks F. Cardiovascular Disease in Women. *Circulation* Part 1. 1993; 88(4).
33. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of Estrogen or Estrogen/Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women. *JAMA.* 1995; 273(3): 1110-9.
34. Volmaro J, Martelloto R, Simondi H, Colque R, Sued R, Pieroni M. Un cribado clínico puede pronosticar la enfermedad arterial coronaria en la mujer. *Revista Española de cardiología* 1999; 52 (10): 1-6. Disponible en : URL: <http://www.secardiologia.es/> (visitada el 15/05/2002).
35. Kinra S, Davey Smith G, Ocaza M, et al. Is maternal transmission of coronary heart disease risk stronger than paternal transmission? *Heart* 2003; 89: 834-838.
36. Sesso HD, Lee Im, Gaziano JM, et al. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001; 104: 393-398.
37. Doherty TM, Tang N, Detrano RC. Racial differences in the significance of coronary calcium in asymptomatic black and white subset with coronary risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 (3): 787-94.
38. Graham Im, Daly LE, Refsum HM. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease . The European concerted actor projet. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781.
39. Stein JH, Mc Bride PF. Hiperhomocisteinemia and atherosclerotic Heart disease. *An Int Med* 1998; 158: 1301-1306.
40. Boushey CJ, Beresford S, Omen GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intake. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781.
41. Al Obeidi MK, Philippon H, Stubss PJ. Relationship between homocysteine, factor VIIa and thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 372-377.
42. Amsterdam EA. Homocysteine and atherosclerosis up date. *Prev Cardiol* 1999;2:129.
43. Christen WG, Ayani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risk of cardiovascular disease. Causal or Casual? *Arch Intern Med* 2000; 160: 422-434.
44. Salomaa V, Rusi V, Peckkanen J. Haemostatic factors and prevalent coronary Heart disease. *Europ. Heart* 1999;15: 1293-1299.
45. Kullo IJ, Gau Gt, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo clinic Proc* 2000; 75: 369-380.
46. Rosito GBA, Toffler GH. Hemostatic factors as triggers of cardiovascular events. *Cardiology clinics* 1996; 14: 239-250.
47. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 343: 1179-1182.
48. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield C. Reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors. A population based cross sectional study *BMJ* 1996; 312: 1061-1065.
49. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-428.
50. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory?. *N Engl JM* 1999; 340: 115-126.
51. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 343: 1179-1182.
52. Saikku PM, Leinonen M. Tenkaen L. *Chlamydia pneumoniae* as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki

Heart Study. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 273-278.

53. Patel P, Mendall MA, Carrington D. Association of *Helicobacter Pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br Meds* 1995; 311: 711-714.

54. Zhou YF, Leon MB, Waclawin MA. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk restenosis after coronary atherectomy. *N Engl Med* 1996; 335: 624-630.

55. Kaski JC, Camm AS. *Chlamydia pneumoniae* infection and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1440-1442.

56. Epstein SE, Zhu J. Lack of association on infections agents with risk of future myocardial infarction and stroke. Definitive evidence disproving the infection coronary artery disease hypothesis?. *Circulation* 1999; 100: 1366-1368.

57. Yeung AC, Vekstein VI, Krantz DS et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991; 325: 1551-1556.

58. Hjendahl P. Stress and metabolic Syndrome. An interesting but enigmatic association. *Circulation* 2002; 106: 2634-2636.

59. Carney RM. Psychological risk factors for cardiac events. *Circulation* 1998; 97: 128-129.

60. Jannuzi JL, Stern TA, Pasterna K, De Santis R. The influence of anxiety and depression and outcome of patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* . 2000; 160: 1913-1921.

61. Sivack RY, Wiater A. Alexitimia: la dificultad para verbalizar afectos.- Teoría y clínica; (c/colab. E. Lolas). Ed Paidós - Bs As (RA) año 1997 - 1º Edición.

62. Denollet J, Brutsaert DL. Personality, disease severity, and the risk of long - term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 167-173.

63. Lawloer D, Ebrahim S. Socioeconomic position in childhood and adulthood insulinresistance: cross seccional survey using data from British

Women's Heart and Health Study. *BMJ* 2002; 325:1-5.

64. Otto CM, Sind BK, Kitzman DW et al. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142-147.

65. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *Circulation* 1992; 85: I-77 - I-91.

66. Witzum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793-795.

67. Modam M, Halkin H. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose tolerance. *J Clin Invest* 1985; 75:809-817.

68. Reaven G. "Banting Lecture 1988". Role of insulin-resistance in Human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.

69. Fagan T, Deedwania PD. "The Cardiovascular dismetabolic Sindrome". *Am J Med* 1998; 105: 775-85.

70. Wendorf M, Golfine ID. Archeology of NIDDM. Excavation of the "Thrifty" genotype. *Diabetes* 1991; 34:457-462.

71. Garg A. Insulin resistance in the pathogenesis of Dyslipidemia. *Diabetes Care* 1996; 19:387-389.

72. Juhan - Vague I. Increased plasma plasminogen activator inhibito - levels: a possible link between insulin resistance and Atherotrombosis. *Diabetologia* 1991; 34: 457-462.

73. Groop LC. Insulin resistance. The fundamental trigger of type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1999; 1: S1. S7.

74. Sheperd P, Kahn B. Glucose Transporters and insulin action. *N Eng J Med* 1979; 341: 248-256.

75. Despres Jx Px, Lamarche Rx. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Eng J Med* 1996; 334 (15): 461-469.

76. Fontbonne A, Eschurew E. Insulin and cardiovascular disease. "Paris Prospective study". *Diabetes Care* 1991; 14: 461-469.

77. Kaplan N. The deadly quartet: upper - body obesity glucose intolerance, hypertriglyceridemia and Hypertension. *Arch Intern med* 1998; 149:1514-1520.

78. De Fronzo RA, Cooke C. The effect of insulin in renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin invest* 1975; 55: 845-855.
79. Julius S. Tecumseh blood pressure Study. *JAMA* 1990; 264:354-358.
80. Palatini P, Julius S. Frecuencia cardíaca y riesgo cardiovascular. *Iberoamerican Journal of hypertension* 1997; 1:29-43.
81. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension and Cardiovascular Risk. *Am J Hipertension* 2000; 13:112-122 S.
82. Cirillo M, Laurezi M. Hematocrit, blood pressure and Hypertension. The Gubbio population Study. *Hypertension* 1992; 20: 319-326.
83. Kissebach AH, Vydellingum N. Relation of body fat distribution to Metabolic Complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:254-260.
84. Shizuya Yamashita, Tadashi N. Insulin resistance and Body fat distribution. *Diabetes care* 1996; 19:287-290.
85. Reaven G. Metabolic syndrome. Pathofisiology and Implications for Management of Cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-288.
86. Meigs JB, D'Agostino R. Risk variable clustering in the Insulin resistance syndrome. The Framingham offspring Study. *Diabetes* 1997; 46: 1594-1600.
87. Maison P, Byrne C. The different dimensions of the metabolic syndrome change together over time?. *Diabetes Care* 2001; 24: 1758-1763.
88. DenKe Margo. Metabolic Syndrome. *Current Atherosclerosis Report*. 2002; 4: 444-447.
89. Tuomilento J, Lindstrom J. Prevention of type II diabetes mellitus by Changes in Lifestyle among subjects with impaired glucose Tolerance. *N Eng J Med* 2001; 344:1343-50.
90. Laaksonen D, Laaka H. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25: 1612-1618.
91. Yudkin J C, Stehouwer C D. C- Reactive Protein in healthy subjects: asociations with obesity insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-978.
92. Fosta A, D'Agostino R. Cronic Subclinical Inflammation as part of the Insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerotic Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47.
93. Hiendahl P. Stress and the Metabolic Sindrome. An Interesting but enigmatic association. *Circulation* 2002; 106: 2634-2636.
94. Goya W, Wincup P. Influence of father's social class on cardiovascular disease in middle - aped men. *Lancet* 1996; 348: 1259-1263.
95. Alberti KG, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classifications of Diabetes Mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998; 15: 539-553.
96. Laaka H, Laaksonen D. The metabolic Syndrome and total and Cardiovascular Disease Mortality in Midle - aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
97. Executive summary of the Third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection evaluation and Treatment of high blood Cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
98. Park Y. W , Zhu S. The Metabolic Sindrome: Prevalence and associated risk factors findings in the US population from The Third National health and Nutrition Survey. 1988-1994. *Arch intern Med* 2003; 163(4) 427-436.
99. Mc Farlane ST: Insuline resistance and cardiovascular disease.. *Circulation* 2001; 86: 713-718.
100. Wallace TM, Matthews DR. The assesment of insulin resistance in man.. *Diabetes Med* 2002; 19 (7): 527-534.
101. Maculey KA, Williams SM, Mann JI et al.. Diagnóstico de insulinoreistencia en la población general. Búsqueda del método más apropiado. *Diabetes care* 2001; 24 (3): 460-464.
102. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, Tabata N, Nishizawa Y. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal

- disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (7): 1894-1900.
103. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Hafner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of myocardial infarction and death. *Diabetes Med* 2002; 19 (6): 470-475.
104. Heablad B, Nilson P, Engstrom G, Berglund G, Janson L. Insuline resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. *Diabetes Med* 2002; 19 (6): 470-473.
105. Haffner SM, Gonzalez C. A prospective analysis of HOMA model. The México city Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1139-1141.
106. Bonora E, Formetini G, Calcoterra F et al. HOMA - estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular Disease in Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes Care* 2002; 25 (7): 1135-1141.
107. Ford ES, Giles MS, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome among us adults. *JAMA* 2002; 287 (3): 356-359.
108. Schagrodsky HE, Ciruzzi M. Prevalencia de factores de riesgo de infarto agudo de miocardio. Estudio multicéntrico. *Rev. Arg Cardiol.* 1992; 60 (4): 351-369.
109. OMS - Génova 1978: Arterial Hypertension Technical Report series N° 628.
110. Consejo Argentino de Hipertensión arterial "E Braun Menéndez - Criterios de clasificación y tratamiento. 2ª Edición Bs As 1987: 37-43.
111. Mosa L, Mansora JE, Sutherland SE, Sanger RD. Cardiovascular Diseases in women. *Circulation* 1997; 96: 2468-2482.
112. OMS. Informe técnico del Comité de Expertos en Diabetes. N°646. Ginebra. 1980
113. European Atherosclerosis Society - Prevention of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovas Dis* 1992; 2: 113-156.
114. Lempiäinen P, Mykkanen, Pyoralak, Laakso M, Kousisto J. Insuline resistance syndrome predicts coronary heart disease events in the elderly non diabetic men. *Circulation* 1999; 86: 1123-1128.
115. Abbasi F, Brown B, Samendola C, Mc Laughlin T, Reaven G. Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (5): 937-943.
116. Cnop M, Vidal J, Knowles NG. The concurrent acumulation of introabdominal and subcutaneous fat explain the association between insuline - resistance and plasma leptin concentration. *Diabetes* 2002; 51 (4): 1005-1015.
117. Seidell JC. Obesity in Europe: saling and epidemia. *Int J Ob* 1995:9 (Suppl 3) 51-54.
118. Kanauchi M, Tsujimoto N, Hashimoto T. Validation of simples indices to asses insulin sensitivity based on the oral glucose tolerance test in the japanese population. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55 (3): 229-235.
119. Siani A, Cappuccio FP, Barba G: The relationship of wais circunsference to blood pressure: The olivetti Heart Study. *Amer J of Hypertension* 2002; 15 (9): 780-786.
120. Berrios Carrasolo X, Jadue Hund L. Factores de riesgo de enfermedad crónica. Estudio en población general de la región metropolitana. 1986 - 1987 - *Rev Med Chile* 1990; 118: 597 - 604.
121. Report of the commitee of principal investigators. WHO cooperative Trail to primary prevention of ischemic heart disease. *Lancet* 1980.
122. Coniglio R., Castillo S, Dahinten E, Doubria MI y col. Factores de riesgo para aterosclerosis. *Medicina (Bs As)* 1994; 54 (2): 117-128.
123. Camacho Hernández, Corona Muñoz I. Factores de riesgo para cardiopatía isquémica en México. *Arch Inst Cardiol Mex* 1995; 65 (4): 315-22.
124. American Diabetes Asociation - Screening for Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (Supl 1): 21-24.
125. Hv FB, Stampfer MJ, Haffner SM. Elevated Risk of cardiovascular disease prior to clinical of type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (7): 1129-1134.