

## Cuantificación de insulinorresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética

Juan F. Ascaso, Pedro Romero\*, José T. Real, Antonia Priego, Carmen Valdecabres\*\* y Rafael Carmena

Servicios de Endocrinología y \*\*Bioquímica Clínica. Hospital Clínico Universitario de Valencia.  
\*Centro de Salud de Picassent. Valencia. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia.

**OBJETIVO:** Calcular la prevalencia y definir el síndrome de insulinorresistencia mediante la determinación de insulinenia basal y el índice HOMA, y estudiar su relación con otros componentes del síndrome metabólico.

**SUJETOS Y MÉTODO:** Estudiamos una población de 292 sujetos no diabéticos, de ambos sexos y edades entre 20 y 65 años, seleccionados por un método de muestreo simple aleatorio entre los que consultaron durante un año en un centro de salud (en el área metropolitana de Valencia), mediante un método de búsqueda oportunista. De ellos se seleccionó a un subgrupo formado por 96 sujetos que no tenían características clínicas ni analíticas del síndrome de insulinorresistencia, y se estudiaron los lípidos plasmáticos, parámetros antropométricos, glucosa e insulina plasmática y el valor del índice HOMA.

**RESULTADOS:** El diagnóstico de insulinorresistencia se ha establecido por los cortes del percentil 90 de la subpoblación sin parámetros clínicos ni analíticos del síndrome de insulinorresistencia, considerando una insulina plasmática basal de 16,7 mU/l o superior, o índice HOMA de 3,8 o mayor. El índice HOMA es más sensible que la insulina plasmática para el diagnóstico de insulinorresistencia. La prevalencia de insulinorresistencia (HOMA  $\geq 3,8$ ) en la población estudiada por nosotros es elevada, 31,8%, siendo más frecuente en hombres que en mujeres.

**CONCLUSIONES:** Además de los valores plasmáticos de insulina índice HOMA, los mejores indicadores clínicoquímicos de insulinorresistencia son los valores de glucemia en ayunas, el índice de masa corporal (IMC) y los triglicéridos plasmáticos. Así, la razón de probabilidad de tener insulinorresistencia es de 5,9, 2,6 y 2,2, respectivamente para glucemia  $\geq 110$  mg/dl, IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl.

**Palabras clave:** Insulinorresistencia. Insulina plasmática. Índice HOMA. Síndrome metabólico.

Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population

**BACKGROUND:** Our goal was to determine the prevalence of insulin resistance (IR) by means of fasting insulin plasma values and the HOMA index, and to analyse the relation of these parameters with other components of the metabolic syndrome.

**SUBJECTS AND METHOD:** We studied 292 non-diabetic individuals, aged between 20 and 65 years, randomly selected from subjects attending an outpatient care center (Valencia-Spain-metropolitan area). 97 subjects who lacked clinical and biological criteria of IR were selected. In addition to calculating the HOMA index, anthropometric parameters, plasma lipids values, fasting glucose and insulin plasma levels were measured by standard methods in all subjects.

**RESULTS:** In the subgroup of 97 subjects without clinical and biological criteria of IR, we established a diagnosis of IR when the fasting plasma insulin value was  $\geq 16.7$  mU/l or the HOMA index was  $\geq 3.8$ . Cut-off points of the percentil 90<sup>th</sup> of this subgroup were taken into account. In the whole group, the prevalence of IR (HOMA  $\geq 3.8$ ) was 31.8%, with a higher frequency in men compared to women.

**CONCLUSIONS:** In addition to fasting plasma insulin values and HOMA index, the best clinical and biochemical indicators of IR were fasting plasma glucose levels, BMI and triglycerides (TG) plasma values. Thus, the odds ratio for insulin resistance was 5.9 for a glycemia  $\geq 110$  mg/dl, 2.6% for BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> and 2.2 for triglycerides  $\geq 150$  mg/dl.

**Key words:** Insulin resistance. Fasting plasma insulin values. HOMA index. Metabolic syndrome.

Med Clin (Barc) 2001; 117: 530-533

Correspondencia: Dr. J.F. Ascaso.  
Departamento de Medicina. Universitat de Valencia.  
Blasco Ibáñez, 15. 46010 Valencia.  
Correo electrónico: ascaso@uv.es

Recibido el 8-3-2001; aceptado para su publicación el 17-7-2001.

La resistencia a la insulina se caracteriza por la ausencia, en los tejidos periféricos, de una respuesta normal a la acción de dicha hormona. La insulinorresistencia tiene como mecanismo compensador la hiperproducción de insulina (hiperinsulinismo), estado que puede ser compatible con una glucemia plasmática normal. Sólo cuando la hiperinsulinemia compensadora resulte insuficiente para mantener la homeostasis, aparecerá intolerancia a la glucosa y posteriormente diabetes mellitus<sup>1</sup>. En la evolución del estado de insulinorresistencia aparecen una serie de alteraciones metabólicas que conocemos con el nombre de síndrome metabólico (descrito con diferentes nombres por numerosos autores). En 1977 Hanefeld<sup>2</sup> define el síndrome metabólico por la coexistencia de obesidad abdominal o troncular, dislipoproteinemia, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, hipertensión arterial, hiperuricemia o gota, hipercoagulabilidad y defectos de la fibrinolisis, hiperandrogenismo, hígado graso, cálculos biliares, osteoporosis y elevada incidencia de enfermedad cardiovascular. El mecanismo básico no se conoce, pero intervienen la predisposición genética y factores exógenos, entre los que tienen una gran importancia la inactividad física y la obesidad.

El síndrome metabólico tiene una elevada prevalencia y una alta morbilidad, fundamentalmente por enfermedad cardiovascular (ECV). La asociación entre insulinorresistencia, hiperinsulinismo y ECV se conoce por numerosos estudios transversales, prospectivos y experimentales<sup>3-7</sup>. La situación de insulinorresistencia debe sospecharse en sujetos pertenecientes a grupos de riesgo, en aquellos sujetos con antecedentes familiares o con dos o más componentes del síndrome metabólico arriba descrito<sup>8</sup>. Según datos previos de nuestro grupo estudiando grupos pequeños de sujetos<sup>9,10</sup>, la insulinorresistencia podría definirse indirectamente por las concentraciones plasmáticas de insulina basal iguales o superiores a 16 mU/l, o iguales o superiores a 63 mU/l a las 2 h postsobrecarga de glucosa o por un índi-

ce de sensibilidad periférica a la insulina medida con el método del modelo mínimo modificado con insulina inferior a  $2 \times 10^{-4}$  mU/l/min.

El objetivo de este trabajo es calcular la prevalencia de insulinorresistencia en una muestra de población no diabética, establecer el diagnóstico mediante la determinación de la insulinemia basal y el índice HOMA (*homeostasis model assessment*, índice indirecto de insulinorresistencia), y estudiar su relación con otros componentes del síndrome metabólico.

## Sujetos y método

### Diseño básico

Estudio observacional, transversal en población adulta (20-65 años) de ambos性, que por diversos motivos acudió durante un año a un centro de salud (en el área metropolitana de Valencia), y fue seleccionada mediante un método de búsqueda oportunista. El tamaño de la muestra se calculó<sup>11,12</sup> en virtud de la prevalencia de hipercolesterolemia (estimada en un 25%), estimando el tamaño en 330 individuos. La selección de la muestra se realizó por un método de muestreo simple aleatorio<sup>13</sup>.

Los criterios de inclusión fueron participación voluntaria; evaluación analítica dentro de la normalidad (función hepática y renal, hemograma, hormonas tiroideas y sistémico de orina). Los criterios de exclusión fueron edad fuera del rango descrito; estar realizando dieta hipocalórica o haber experimentado una ganancia o pérdida ponderal mayor del 10% en los tres meses previos; hipotiroidismo, incluido el hipotiroidismo subclínico (TSH > 5); insuficiencia hepática, renal o cardíaca, y neoplasias.

### Protocolo de estudio

Tras contacto con el sujeto se le citaba en el centro de salud para realizar el estudio clínico y analítico. En la historia clínica se recogieron la edad, el sexo, los antecedentes personales de toma de fármacos, los hábitos tóxicos, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o vasculopatía periférica, hipertensión arterial, diabetes, consumo de tabaco y alcohol, ejercicio físico y los antecedentes familiares de hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular y dislipemia. Se realizó una encuesta dietética cualitativa. La presión arterial se determinó tras un período de reposo de 10 min de duración, en decúbito supino y con dos mediciones separadas 5 min entre sí. Se consideró que existía hipertensión arterial (HTA) cuando la presión arterial sistólica (PAS) era igual o inferior a 140 mmHg o la presión arterial diastólica (PAD) era superior o igual a 90 mmHg o si tomaban fármacos hipotensores. Se registraron el peso y talla, el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro de la cintura. Del grupo total, para la definición de insulinorresistencia basada en la concentración plasmática de insulina y el índice HOMA (*homeostasis model assessment*, fórmula matemática que mide el grado de insulinorresistencia), seleccionamos un subgrupo de sujetos que cumplían los siguientes requisitos: edad entre 30 y 60 años, para evitar los extremos donde se han descrito alteraciones de la secreción de insulina e insulinorresistencia; sin antecedentes familiares de dislipemia, diabetes o HTA; sin antecedentes personales de diabetes y glucemia basal inferior a 110 mg/dl; sin hipertensión arterial (presión arterial < 140/90 mmHg) y sujetos no tratados con hipotensores, con concentración de triglicéridos plasmáticos menor de 150 mg/dl, sin ECV, no obesos (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> y perímetro de cintura < 102 cm en varones y < 88 cm en mujeres).

### Método

La extracción de sangre se realizó, tras un ayuno nocturno de 12 h, en el centro de salud, se depositó

TABLA 1

### Características generales del grupo estudiado

	Varones	Mujeres	Total
N.º de sujetos	127	165	292
Edad (años)	44,1 (13,2)	43,7 (13,9)	43,9 (13,6)
Presión arterial sistólica (PAS) (mmHg)**	127,6 (20,9)	121,9 (21,3)	124,4 (21,3)
Presión arterial diastólica (PAD) (mmHg)*	82,0 (10,9)	78,3 (11,5)	79,9 (11,4)
No fumadores** (%)	58	73	66
Índice de masa corporal (IMC) (kg/m <sup>2</sup> )	26,6 (4,2)	25,8 (5,1)	26,1 (4,7)
Cintura (cm)*	93,4 (11,8)	82,5 (12,2)*	87,2 (13,2)
Colesterol total (mg/dl)*	193,2 (38,3)	205,8 (40,9)	200,3 (40,2)
Triglicéridos plasmáticos (mg/dl)*	158,5 (83,5)	126,8 (67,6)	140,6 (76,4)
cHDL (mg/dl)*	41,6 (11,0)	52,5 (11,9)	47,7 (12,7)
Apo B (mg/dl)	103,0 (28,0)	105,6 (29,1)	104,5 (28,6)
Glucosa (mg/dl)*	98,0 (10,5)	94,2 (11,3)	95,8 (11,1)
Insulina (mU/l)	14,6 (6,4)	13,9 (6,9)	14,3 (6,7)
HOMA	3,6 (1,6)	3,3 (1,8)	3,4 (1,7)

Valores expresados como media (DE). Cintura: perímetro de la cintura; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; apo B: apolipoproteína B; glucosa: glucosa plasmática en ayunas; insulina: insulina plasmática en ayunas; HOMA: *homeostasis model assessment*, medición indirecta de insulinorresistencia. \*p < 0,01 y \*\*p < 0,02 diferencias entre varones y mujeres.

en tubos anticoagulados con EDTA y secos y fue enviada al Laboratorio de Endocrinología del Hospital Clínico Universitario. El plasma se separó inmediatamente por centrifugación refrigerada a 2.500-3.000 rpm durante 10 min. Las muestras fueron procesadas inmediatamente o en la primera semana tras conservación a -20 °C.

Se determinaron el colesterol total (CT) y triglicéridos por métodos enzimáticos<sup>14,15</sup> en un analizador Technicon RA™-1000; el colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) fue medido tras separación por precipitación con ácido fosfotungstico-cloruro de magnesio<sup>16</sup>. La apoproteína B se determinó por inmunoanálisis<sup>17</sup>. La glucosa por método enzimático<sup>18</sup> y la insulina por RIA<sup>19</sup>. El índice HOMA se calculó según la fórmula descrita por Matthews et al<sup>20</sup>: insulina ( $\mu$ U/ml)  $\times$  [glucosa (mmol/l) / 22,5], considerado como un índice indirecto de insulinorresistencia<sup>21</sup>.

### Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo, y tras comprobar la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se utilizaron las medidas centrales y de dispersión habituales: media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95%. Para el análisis bivariado se utilizó, si las variables eran paramétricas, la prueba de diferencia de medias (t de Student) y, para el caso de variables con más de dos categorías, la prueba ANOVA de una vía. En el caso de variables no paramétricas empleamos la prueba U de Mann-Whitney o la H de Kruskal-Wallis según se compararan dos o más variables. En la comparación de proporciones utilizamos la prueba de la  $\chi^2$ .

La correlación entre dos variables se estudió con la prueba de Pearson o Spearman según las variables tuvieran una distribución normal, paramétrica o no paramétrica. Finalmente se realizó un análisis multivariante, regresión lineal múltiple, para valorar la presencia de asociaciones independientes y la regresión logística con variables categóricas e IC del 95% para Exp (B), calculando la razón de probabilidad y la sensibilidad y especificidad<sup>22</sup>.

Los análisis se realizaron utilizando los programas estadísticos SPSS, versión 9 y Epistat.

## Resultados

La población de estudio estaba formada por 400 sujetos, entre 20 y 69 años de edad, de ambos性, elegidos aleatoriamente entre los que acudieron al centro de atención primaria, de los que finalmente completaron el estudio 344 sujetos (158 varones y 186 mujeres). El resto, un 14%, fueron pérdidas: sujetos que no aceptaron participar o que tras aceptar no acudieron a la segunda cita para

completar la exploración y la analítica en ayunas. De éstos, se excluyó a los diabéticos (glucemia basal igual o superior a 126 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes), y los 292 sujetos (127 varones y 165 mujeres) restantes fueron incluidos en este estudio.

Las características generales del grupo estudiado: edad, PAS y PAD, consumo de tabaco, IMC, perímetro de la cintura, CT, triglicéridos, cHDL, apolipoproteína B, glucosa e insulina plasmáticas e índice HOMA se exponen en la tabla 1.

Las características del grupo de 97 sujetos sin datos personales ni familiares relacionados con insulinorresistencia (anteriormente definido) se expone en la tabla 2. La definición de insulinorresistencia se basó en el percentil 90 de este subgrupo que para la concentración plasmática de insulina en ayunas fue de 16,7 mU/l (17,3 mU/l en mujeres y 15,7 mU/l en varones, diferencias no significativas) y para el índice HOMA (índice de insulinorresistencia) el punto de corte fue 3,8 (3,9 en mujeres y 3,5 en varones, tampoco hubieron diferencias significativas entre ambos性).

Basándose en estas cifras de corte en el grupo general de 292 sujetos no diabéticos encontramos un 31,8% con insulinorresistencia (37,7% de los varones y el 27,3% de las mujeres).

El estudio de la correlación entre la insulinorresistencia medida por el índice HOMA y el resto de parámetros (edad, IMC, perímetro de la cintura, triglicéridos y cHDL) se incluye en la tabla 3 (correlación bivariada de Pearson). Se encontró una relación significativa con el IMC, perímetro de cintura, triglicéridos y cHDL. El estudio de regresión múltiple por pasos permitió encontrar relación significativa de forma aislada sólo con la glucosa plasmática (que estaba incluida en la fórmula del HOMA), IMC y triglicéridos, perdiendo significación estadística el resto de variables al ser excluidas por el modelo matemático (tabla 3).

TABLA 2

## Características del grupo sin parámetros clínicos analíticos de insulinoresistencia

	Varones	Mujeres	Total
N.º de sujetos	32	65	97
Edad (años)*	45,1 (5,7)	41,0 (7,4)	41,6 (7,3)
Índice de masa corporal (IMC) (kg/m <sup>2</sup> )	22,6 (1,5)	22,1 (2,1)	22,2 (1,9)
Cintura (cm)*	80,5 (7,4)	74,8 (5,3)	76,4 (6,4)
Presión arterial sistólica (PAS) (mmHg)	115,1 (14,7)	109,9 (18,2)	111,1 (17,4)
Presión arterial diastólica (PAD) (mmHg)	75,3 (10,9)	72,3 (9,9)	73,2 (9,8)
Colesterol total (mg/dl)	189,5 (21,5)	196,4 (24,3)	194,4 (30,9)
Triglicéridos plasmáticos (mg/dl)	93,1 (12,6)	100,4 (24,3)	98,5 (2,6)
Insulina mU/l			
Media	11,1 (4,3)	12,1 (4,6)	11,5 (4,6)
IC del 95%	9,6-12,7	10,9-13,3	10,9-12,7
Percentil 75	12,9	15,0	14,6
Percentil 90	15,7	17,3	16,7
HOMA			
Media	2,8 (1,2)	2,7 (1,0)	2,6 (1,2)
IC del 95%	2,1-3,0	2,4-2,9	2,4-2,8
Percentil 75	3,1	3,3	3,2
Percentil 90	3,5	3,9	3,8

Valores expresados como media (DE). Cintura: perímetro de la cintura; insulina: insulina plasmática en ayunas; HOMA: *homeostasis model assessment*, medición indirecta de insulinoresistencia; IC: intervalo de confianza; \*p < 0,05 entre varones y mujeres.

TABLA 3

## Correlación bivariada de Pearson para HOMA y otros parámetros

	r	p
Edad	0,048	0,418
IMC	0,364	0,000
Cintura	0,308	0,000
PAS	0,108	0,068
PAD	0,087	0,136
TG	0,362	0,000
cHDL	-0,278	0,000
Glucosa	0,419	0,000
Coeficiente de regresión múltiple HOMA con las anteriores variables		
	Wald	Significación (p)
Glucosa	14,0	0,0002
IMC	10,5	0,0012
TG	7,6	0,0057
Resto de variables (edad, PAS, PAD, cintura, cHDL) excluidas		

HOMA: *homeostasis model assessment*, medición indirecta de insulinoresistencia; IMC: índice de masa corporal; cintura: perímetro de la cintura; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; TG: triglicéridos plasmáticos; cHDL: colesterol HDL; glucosa: glucosa plasmática en ayunas.

En cuanto a la razón de probabilidad (*odds ratio*) que tuvieron estos tres factores de asociarse con insulinoresistencia (HOMA  $\geq 3,8$ ), para la glucemia plasmática  $\geq 110$  mg/dl fue de 5,9 (IC del 95%, 2,33-15,06) con las reservas derivadas de ser un factor de interacción al estar incluida la glucosa en la fórmula HOMA; para el IMC  $\geq 25$  fue de 2,60 (IC del 95%, 1,46-4,64) y para la concentración plasmática de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl fue de 2,2 (IC del 95%, 1,25-3,86). Al separar los sujetos estudiados según el índice HOMA dividido en cuartiles (C1 < 2,28; C2 = 2,28-3,06; C3 = 3,07-3,95 y C4  $\geq 3,96$ ) encontramos (tabla 4) diferencias significativas con aumento progresivo según cuartiles del IMC, perímetro de la cintura, PAS y PAD, triglicéridos plasmáticos y concentraciones de glucosa e insulina, y descenso de los valores de cHDL, así como de la prevalencia de los principales componentes del síndrome metabólico.

TABLA 4

## Distribución de los principales parámetros estudiados según cuartiles del índice HOMA

	C1 (HOMA < 2,28)	C2 (HOMA = 2,28-3,06)	C3 (HOMA = 3,07-3,95)	C4 (HOMA $\geq 3,96$ )
N.º de sujetos (V/M)	70 (26/44)	74 (30/44)	73 (31/42)	75 (40/35)
Edad (años)	42,2 (13,1)	42,4 (14,2)	45,7 (13,9)	45,1 (13,0)
IMC*	24,2 (4,5)	25,5 (4,2)	26,0 (3,7)	28,7 (5,2)
Obesidad (IMC $\geq 30$ )* (%)	10	12	13	36
Cintura (cm)*	82,7 (13,1)	84,9 (11,6)	86,8 (12,0)	94,2 (13,2)
Obesidad abdominal* (%)	20	24	24	46
PAS (mmHg)*	118,8 (20,9)	120,5 (20,7)	129,3 (21,9)	128,6 (19,8)
PAD (mmHg)**	77,7 (11,5)	78,2 (11,1)	81,6 (10,7)	82,5 (11,6)
HTA* (%)	13	20	39	28
TG (mg/dl)*	107,5 (58,7)	126,3 (54,2)	144,7 (71,5)	181,7 (94,2)
cHDL (mg/dl)*	52,7 (13,4)	49,9 (12,5)	47,2 (12,3)	41,5 (10,4)
Dislipemia* (%)	22	39	46	65
Glucosa (mg/dl)*	90,1 (9,6)	93,0 (9,6)	96,8 (9,3)	103,2 (11,4)
GAA* (%)	0	4	5	28
Insulina (mU/l)*	7,6 (2,0)	11,8 (1,7)	14,6 (1,6)	22,4 (7,4)

Datos expresados como media (DE). HOMA: índice de insulinoresistencia; V: varones, M: mujeres; IMC: índice de masa corporal [peso en kg/talla en m<sup>2</sup>]; cintura: perímetro de cintura; obesidad abdominal: perímetro de cintura  $\geq 102$  cm en varones o  $\geq 88$  cm en mujeres; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial (PA  $\geq 140/90$  mmHg o diagnóstico previo); TG: triglicéridos plasmáticos; cHDL: colesterol de las HDL; dislipemia: triglicéridos plasmáticos  $\geq 150$  mg/dl y/o cHDL  $< 40$  mg/dl; glucosa: glucosa plasmática en ayunas; GAA: glucemia anormal en ayunas ( $\geq 110$  mg/dl); insulina: insulina plasmática en ayunas. \*p < 0,001 y \*\*p < 0,02.

## Discusión

La definición clínica de insulinoresistencia no está todavía bien establecida. Se han desarrollado diversos métodos que intentan evaluar la sensibilidad periférica a la insulina *in vivo*, de los que destacan tres por su importancia: la prueba de la supresión pancreática<sup>23</sup>; la técnica del *clamp* o pinza euglucémica hiperinsulínémica<sup>24</sup>, y el modelo mínimo aproximado del metabolismo de la glucosa<sup>25</sup>. En conjunto, son métodos complejos, prolongados y costosos, por lo que sólo resultan adecuados en estudios con un número pequeño de sujetos. En estudios epidemiológicos se ha empleado una medición indirecta basada en la concentración plasmática de insulina en situación basal o a las 2 h de la sobrecarga oral con 75 g de glucosa, o el índice HOMA, basado en los valores de insulina y glucosa, propuesto en 1985 por Matthews et al<sup>20</sup> como una alternativa barata y rápida a las técnicas anteriormente descritas. El índice HOMA ha sido ampliamente utilizado y recientemente validado con la técnica del *clamp* o pinza euglucémica hiperinsulínémica por Bonora et al<sup>26</sup>, quienes concluyen que es un buen método para el estudio de la sensibilidad periférica a la insulina ( $r = -0,820$ ;  $p < 0,0001$ ) en estudios con elevado número de sujetos y en estudios epidemiológicos. Ascaso et al<sup>19</sup> definieron, en un grupo limitado de sujetos, el hiperinsulinismo como una insulinenia basal mayor de 16 mU/l, o a las 2 h postsobrecarga de glucosa igual o superior a 63 mU/l. En el Estudio Prospectivo de París<sup>5</sup> se consideró hiperinsulinismo a una cifra de insulinenia basal superior a 16 o a 62 mU/l a las 2 h de la sobrecarga oral de glucosa, valores que multiplicaban el riesgo cardiovascular por 1,6. En nuestro estudio, en el subgrupo de sujetos definidos sin parámetros clínicos ni analíticos de insulinoresistencia, sin antecedentes familiares de diabetes, dislipemia ni HTA, definimos como insulinoresistencia los valores del percentil 90 de la distribución de la insulina e índice HOMA. Así, consideramos hiperinsulinismo (insulinoresistencia) los valores de insulina basal iguales o superiores a 16,7 mU/l, cifra que coincide con la publicada por Ascaso et al<sup>9,10</sup> y el Estudio París<sup>5</sup>, e insulinoresistencia por el índice HOMA los valores iguales o superiores a 3,8, cifra que está en el mismo rango que las descritas por Haffner et al<sup>27</sup> y Kashiwabara et al<sup>28</sup> (3,3-4,0) en poblaciones que, tras seguimiento, no desarrollaron diabetes e hipertensión, respectivamente.

En los sujetos estudiados por nosotros encontramos que la concentración plasmática de insulina tiene respecto al índice HOMA una sensibilidad del 76,3% y

una especificidad del 97,9%. La prevalencia de insulinorresistencia (HOMA > 3,8) fue muy elevada, un 31,8% de los sujetos estudiados (el 37,7% de los varones y el 27,3% de las mujeres). Los parámetros clinicobioquímicos relacionados independientemente con el índice HOMA han sido la glucemia en ayunas, el IMC y los triglicéridos plasmáticos, datos coincidentes tanto con los publicados por Boyko et al<sup>29</sup>, que hallaron un papel predictivo independiente para el desarrollo de diabetes en la glucemia, IMC e índice cintura cadera y no lineal con los triglicéridos plasmáticos y leptina, como por los de Camps et al<sup>30</sup>, que encuentran una relación inversa entre la sensibilidad a la insulina medida por HOMA y el síndrome metabólico en familiares de sujetos con diabetes tipo 2.

Consideramos que para la valoración del riesgo cardiovascular en nuestra población es imprescindible estudiar tanto los factores clásicos (lípidos plasmáticos, presión arterial y consumo de tabaco) como la insulinorresistencia, mediante la insulina plasmática y medición del HOMA. Alternativamente, si ello resultara imposible, podría sustituirse por la valoración de las concentraciones plasmáticas de glucosa, valoración de la obesidad (basada en la medición del IMC) y la determinación de los triglicéridos plasmáticos antes mencionada. La presencia de estos factores con rango de glucemia  $\geq 110$  mg/dl, IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl posee una razón de probabilidad de presentar insulinorresistencia de 5,9, 2,6 y 2,2, respectivamente.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reaven GM. Syndrome X: 6 years later. *J Intern Med* 1994; 235 (Supl 736): 13-22.
2. Hanefeld M. The Metabolic Syndrome: roots, myths, and facts. En: Hanefeld M, Leonhardt W, editores. *The metabolic syndrome*. Jena: Gustav Fischer, 1997; 13-24.
3. Dicimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia* 1980; 19: 205-210.
4. Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Buselton with reference to glucose and insulin concentration. *Diabetes Care* 1979; 2: 154-160.
5. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, Ducimetière P, Warnez JM, Claude JR et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten year later. *Horm Metab Res Suppl* 1985; 15: 41-46.
6. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetière P, Thibault N et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 11 year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-304.
7. Hargreaves AD, Logan RL, Elton RA, Riemersma A, Bucknall KD, Oliver MF. Glucose tolerance, plasma insulin, HDL cholesterol and obesity: 12-year follow-up and development of coronary heart disease in Edinburgh men. *Atherosclerosis* 1992; 94: 64-69.
8. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Xuñer X, Schneier S. The metabolically obese, normal weight individual revisited. *Diabetes* 1998; 47: 699-713.
9. Ascaso JF, Merchant A, Lorente RI, Real JT, Martínez-Valls J, Carmena R. A study of insulin resistance, using the minimal model, in non-diabetic familial combined hyperlipidemic patients. *Metabolism* 1998; 47: 508-513.
10. Ascaso JF, Sales J, Priego A, Merchant A, Carmena-Ramón R, Carmena R. Alteración de la secreción de insulina en la hiperlipidemia familiar combinada. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 530-533.
11. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. Londres: Chapman & Hill, 1991.
12. Cochran WG. *Técnicas de muestreo*. México: CECSA, 1982.
13. Silva LC. *Muestreo para la investigación en ciencias de la salud*. Madrid: Díaz Santos, 1993.
14. Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmod W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1979; 20: 470-475.
15. Ter HF, Baarscheer T, Fiolet JWT. Influence of free glycerol on enzymatic of triglycerides. *Clin Chem* 1984; 30: 1102-1103.
16. Burstein M, Scholnick HR, Morfin R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lip Res* 1970; 11: 583-595.
17. Rosseneau M, Verchemst R, Steinberg KK, Cooper GR. Some considerations of methodology and standardization of apolipoprotein B immunoassays. *Clin Chem* 1983; 29: 427-433.
18. Trinder P. Enzymatic colorimetric method for glucose determination. *Ann Clin Biochem* 1969; 6: 24-27.
19. Berson S, Yellow RS. Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding antibody. *J Clin Invest* 1959; 38: 1996-2016.
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
21. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4426-4433.
22. Carrasco JL, Hernan MA. *Estadística multivariante en las ciencias de la vida*. Madrid: Ciencia 3 S.L., 1993.
23. Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven G. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes* 1981; 30: 387-392.
24. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique. A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-E223.
25. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity *in vivo*. *Endocrin Rev* 1985; 6: 45-86.
26. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MA et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
27. Haffner SM, González C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1138-1141.
28. Kashiwabara H, Inaba M, Maruno Y, Morita T, Awata T, Negishi K et al. Insulin levels during fasting and the glucose tolerance test and HOMA's index predict subsequent development of hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 83-88.
29. Boyko EJ, Chitson P, De Courten M, Tuomilehto J, Zimmet PZ, Alberti KGMM. Features of the metabolic syndrome predict higher risk of diabetes and impaired glucose tolerance. A prospective study in Mauritius. *Diabetes Care* 2000; 9: 1242-1248.
30. Camps I, Biarnés J, Fernández-Real JM, Insa R, Soler J, Fernández Castañer M. Resistencia a la insulina y síndrome metabólico en familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 281-284.