

## Relación de la resistencia a la insulina con la estructura, la función cardiaca y el metabolismo en adultos jóvenes no obesos

### Relationship of insulin resistance with heart structure, function, and metabolism in young, nonobese adults

JAIME GALLO, DAGNOVAR ARISTIZÁBAL, ÁNGELA SEGURA, MÓNICA CORREA, NORA ZAPATA • MEDELLÍN

#### Resumen

**Introducción:** aunque en diabéticos tipo 2 y obesos la resistencia a la insulina se relaciona con alteraciones en la estructura, la función cardiaca, el metabolismo de los lípidos y la glucosa, no se sabe si estos cambios ocurren en adultos jóvenes no obesos sin diabetes.

**Objetivo:** evaluar la relación de la resistencia a la insulina con la estructura, la función cardiaca y el metabolismo en adultos jóvenes no obesos.

**Material y métodos:** es un estudio epidemiológico de corte transversal, en adultos jóvenes entre 17 y 44 años a quienes se les realizó una evaluación de riesgo cardiovascular.

**Resultados:** se incluyeron 249 individuos con una edad promedio de  $24,7 \pm 6,7$  años y un índice de masa corporal (IMC) de  $22,2 \pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup>. Los individuos con resistencia a la insulina presentaron un mayor promedio en el IMC, la presión arterial sistólica (PAS) y cambios desfavorables en el metabolismo de los lípidos y la glucosa (valor  $p < 0,05$ ). En el quintil 5 del índice de resistencia a la insulina HOMA (IR-HOMA) se encontró un mayor promedio en el grosor de la pared posterior en sístole del ventrículo izquierdo, la fracción de eyección y la fracción de acortamiento endocárdico (valor  $p < 0,05$ ). Entre el quintil 1 y 5 del IR-HOMA no se encontraron diferencias en la masa miocárdica ni en la función diastólica. Se presentó correlación entre el IR-HOMA y algunas mediciones ecocardiográficas durante la sístole ventricular.

**Conclusión:** los adultos jóvenes no obesos con resistencia a la insulina, presentan cambios desfavorables en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, aumento del acortamiento miocárdico y la función sistólica del ventrículo izquierdo, que sugieren una mayor estimulación cardiaca y contractilidad por activación del tono simpático. (*Acta Med Colomb 2008; 33: 117-126*).

**Palabras clave:** *insulina, ecocardiografía, fracción de eyección, no obesos, función sistólica.*

#### Abstract

**Introduction:** although insulin resistance is related to alterations in cardiac structure and function, and lipids and glucose metabolism in type 2 diabetics and obese individuals, it is unknown if these changes occur in young adults neither obese nor diabetic.

**Objective:** to evaluate the relationship between insulin resistance, cardiac structure and function, and metabolism in nonobese, young adults.

**Materials and methods:** this is a cross-sectional study, in young adults between 17 and 44 years of age, who were evaluated for cardiovascular risk.

**Results:** 249 individuals were included with a mean age of  $24.7 \pm 6.7$  years and a Body Mass Index (BMI) of  $22.2 \pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup>. The individuals with insulin resistance had greater mean BMI, Systolic Arterial Pressure (SAP) and unfavorable changes in lipids and glucose metabolism ( $p$  value  $< 0.05$ ). In the 5<sup>th</sup> quintile of the Index of Insulin Resistance, HOMA (HOMA-IR) a greater mean posterior wall thickness during left ventricle systole, greater ejection fraction and endocardial fractional shortening ( $p$  value  $< 0.05$ ) was found. Between 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> quintile of the HOMA-IR there were no differences in

Dr. Jaime Gallo: Especialista en Medicina Aplicada a la Actividad Física y al Deporte, Magíster en Epidemiología. Posgrado en Medicina Aplicada a la Actividad Física y al Deporte, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Cardiología Clínica Medellín; Dr. Dagnovar Aristizábal: Médico Cardiólogo, Ecocardiografista, Especialista en Enfermedades Hipertensivas, Cardiología Clínica Medellín; Dra. Ángela Segura: Estadística. Magíster en Epidemiología. Candidata a Doctor en Epidemiología. Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia. Facultad de Medicina, CES; Mónica Correa: Enfermera. Cardiología Clínica Medellín; Nora Zapata: Enfermera. Facultad de Enfermería, Universidad de Antioquia. Medellín

Correspondencia: Dr. Jaime Gallo, calle 53 N° 46-38, consultorio 1509. Cardiología Preventiva, Clínica Medellín, Medellín, Colombia. Teléfono: 511 73 78, ext. 139. E-mail: jagallo2000@yahoo.com

Recibido: 04/II/07 Aceptado: 07/V/08

the cardiac mass or diastolic function. Correlation between the HOMA-IR and some echocardiographic measurements appeared during ventricular systole.

**Conclusion:** nonobese young adults with insulin resistance present with unfavorable changes in their lipid and glucose metabolism, an increase in myocardial shortening and left ventricle systolic function, which suggest a greater cardiac stimulation and contractility due to activation of the sympathetic tone. (*Acta Med Colomb 2008; 33: 117-126*).

**Key words:** *insulin, echocardiography, ejection fraction, nonobese, systolic function.*

## Introducción

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en el mundo en hombres mayores de 45 años y mujeres mayores de 55 años (1). La resistencia a la insulina es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2, además, se encuentra asociada con hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad visceral (2-4).

La resistencia a la insulina se define como una disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas, sobre los tejidos sensibles a ella, caracterizada por hiperinsulinemia para mantener la homeostasis metabólica (2-4).

El modelo de homeostasis para evaluar el índice de resistencia a la insulina (IR-HOMA) ha tenido un auge importante en los últimos años en el mundo. Este método se ha validado con la técnica del clamp euglicémico que es el patrón de oro, utilizado en estudios epidemiológicos para detectar, en forma temprana, individuos con resistencia a la insulina y para diseñar estrategias de intervención en personas con síndrome metabólico y diabetes mellitus (5-7). Aún no es clara su utilidad clínica en adultos jóvenes no obesos, como estrategia de prevención cardiovascular.

En algunas investigaciones se han realizado mediciones ecocardiográficas para evaluar la estructura y la función cardíaca en personas con obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y diferentes grados de intolerancia a la glucosa (8-10). En individuos obesos se ha observado relación entre la resistencia a la insulina y cambios estructurales y funcionales, en fases tempranas, antes de alguna manifestación clínica (8, 11, 12). En personas con obesidad moderada se demostró una correlación positiva entre la resistencia a la insulina y la fracción de eyección (8). Se ha planteado como una respuesta hemodinámica compensadora inicial relacionada con un aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) simpático que a largo plazo podría deteriorar la estructura y función de los miocitos (8).

En personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 o con intolerancia a la glucosa se ha encontrado un aumento de la masa del ventrículo izquierdo, del tamaño de la aurícula izquierda y disfunción diastólica (9, 10, 13-16). En fases avanzadas de la cardiomiopatía diabética se ha observado disfunción sistólica (17, 18). También, en niños y adolescentes diabéticos, en respuesta al ejercicio, se han reportado alteraciones en la función sistólica, la fracción

de acortamiento endocárdico y el movimiento del septum interventricular (19).

La insulina tiene efectos tróficos sobre el miocardio, además de sus efectos hemodinámicos y puede explicar en parte los cambios estructurales y funcionales relacionados con la resistencia a la insulina como la hipertrofia ventricular (9, 20, 21). Es necesario resaltar que la hipertrofia ventricular en ocasiones precede la aparición de eventos cardiovasculares y es un hallazgo frecuente en muchos trastornos endocrinos (17).

Aunque estos mecanismos se han evidenciado fundamentalmente en modelos animales y en pacientes con diabetes mellitus, en la actualidad no se sabe en qué momento empieza este fenómeno. La resistencia a la insulina se puede iniciar en la niñez o la adolescencia y es un precursor de la diabetes mellitus tipo 2 (22). Es posible que los cambios bioquímicos, funcionales y morfológicos que se presentan en el miocardio y las alteraciones en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, relacionados con la hiperinsulinemia, inicien en forma temprana. Aún no hay estudios que demuestren claramente esta hipótesis.

Se desconoce si hay cambios estructurales y funcionales relacionados con la hiperinsulinemia en niños, adolescentes y adultos jóvenes no diabéticos. La mayoría de las investigaciones se han realizado en grupos de personas con edades que superan los 45 años, obesos, con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 (9).

Algunos trabajos de investigación muestran resultados no concluyentes debido a muestras pequeñas, los criterios utilizados de selección, diferentes técnicas para valorar la resistencia a la insulina y ajustes inadecuados para variables de confusión como el índice de masa corporal (IMC) y las cifras de presión arterial (8, 10).

Hasta este momento no han sido publicados estudios que involucren adultos jóvenes, menores de 45 años no obesos, con el fin de detectar cambios iniciales en la estructura y la función cardíaca relacionados con la resistencia a la insulina, los cuales pueden preceder manifestaciones tardías como la hipertrofia cardíaca.

Por estas razones se realizó un estudio para evaluar la relación de la resistencia a la insulina con la estructura, la función cardíaca y el metabolismo de los lípidos y la glucosa, en adultos jóvenes no obesos, con miras a diseñar nuevas estrategias de promoción de la salud y prevención

de las enfermedades cardiovasculares desde la niñez, la adolescencia y el inicio de la vida adulta.

### Material y métodos

Se realizó un estudio epidemiológico de corte transversal, a partir de la información de 333 sujetos incluidos en una investigación previa, que buscó la relación entre la sensibilidad a la insulina y la presión arterial. Los individuos de dicha investigación fueron una muestra representativa, seleccionada por muestreo aleatorio simple estratificado por sexo y edad, de un grupo de 1.400 personas pertenecientes a una comunidad universitaria en 1996. Las personas aceptaron voluntariamente ser encuestados, para una evaluación de riesgo cardiovascular, que incluía información sobre los factores de riesgo, hábitos, historia familiar de hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad coronaria (23).

La muestra de este estudio la conformaron 249 individuos que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: personas de edades entre 17 y 44 años, sin antecedentes de enfermedades crónicas, cardiovasculares o tratamientos farmacológicos que modificaran la presión arterial o el metabolismo, mujeres no embarazadas, individuos con un IMC menor de 30 kg/m<sup>2</sup>, con cifras de presión arterial menores de 160/100 mmHg, sin criterios de diabetes mellitus según el Grupo de Diabetes Nacional de los EE.UU. (24) y con los datos completos de la insulina y la glicemia basal.

Se excluyeron 84 (25%) de las personas incluidas en el estudio previo, por una edad igual o mayor de 45 años ( $n=68$ ), con un IMC igual o mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> ( $n=6$ ), con cifras de presión arterial mayores de 160/100 mmHg ( $n=5$ ), con criterios de diabetes mellitus ( $n=2$ ) y sin datos de la glicemia o la insulina basal ( $n=3$ ).

Las variables que se utilizaron se refieren a datos demográficos, clínicos, antropométricos, de laboratorio del metabolismo de los lípidos y la glucosa, y mediciones ecocardiográficas de la estructura y la función cardíaca.

La información contenida en las bases de datos se obtuvo teniendo en cuenta las consideraciones que se mencionan a continuación, además, los datos necesarios para los análisis se calcularon a partir de los registros presentes.

La edad se definió por los años cumplidos reportados por la persona; los antecedentes familiares tienen en cuenta información del padre, madre y hermanos; el antecedente personal de tabaquismo, consideró si había fumado mínimo un cigarrillo en el último mes; el de sedentarismo, si no realizaba actividad física, mínimo tres veces por semana, 30 minutos de duración a una intensidad moderada; y el de ingesta frecuente de licor, si tenía mínimo algún consumo semanal.

Se realizaron tres mediciones de la presión arterial, con un intervalo de un mes, con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado (Tycos Arden, NC), en el brazo derecho, en la posición sentado luego de un periodo de reposo de cinco minutos según las guías de la Asociación Americana del Corazón (25).

El IMC se calculó a partir del peso y la estatura (kg/m<sup>2</sup>), en tanto que la evaluación de los lípidos, glicemia, insulina y parámetros ecocardiográficas de la estructura y la función cardíaca se realizaron en la última visita.

Para la medición de la insulina, la glicemia basal y el perfil lipídico se obtuvo una muestra de sangre luego de un periodo de ayuno de 12 horas. Las personas ingirieron 75 g de glucosa diluidos en 400 mL de agua y posteriormente a la hora y a las dos horas se midieron la insulina y la glicemia. Para la insulina se utilizó la técnica del radioinmunoensayo en fase sólida (Laboratorios DPC, Coat-A-Count, Los Ángeles) y para obtener el perfil lipídico se utilizó el test A-Gent de Laboratorios Abbott. El área bajo la curva de insulina y glicemia se calculó con el software Matlab versión 4.2 Microsoft.

Una glicemia en ayunas alterada se definió entre 100 y 125 mg/dL, e intolerancia a la glucosa como una glicemia dos horas poscarga de 75 g de glucosa, entre 140 y 199 mg/dL (24).

Se definió síndrome metabólico si cumplía tres o más criterios según el Panel de Expertos del Programa de Educación del Colesterol Nacional (26). No se tuvo en cuenta la medición del perímetro abdominal.

### Evaluación de la resistencia a la insulina

El IR-HOMA es igual a la insulina basal en  $\mu\text{U/mL}$  x (glicemia basal en mmol/L / 2.5) (7). Se definió resistencia a la insulina como un valor mayor al percentil 75 de toda la muestra de estudio (27).

El porcentaje de sensibilidad a la insulina (% S) es igual a  $1 / \text{IR-HOMA} \times 100$  y el porcentaje de funcionamiento de las células  $\beta$  (% FCB) es igual a  $20 \times \text{insulina basal en } \mu\text{U/mL} / (\text{glicemia basal en mmol/L} \times 3.5)$  (7).

### Métodos ecocardiográficos para la evaluación de la estructura y la función cardíaca

Se realizó una evaluación ecocardiográfica, por medio de las técnicas *Doppler* en color, modo-M y modo-B, con el equipo Hewlett-Packard Sonos 2500. Los registros fueron grabados en cintas de VHS. Se realizaron tres mediciones de los grosores, diámetros y volúmenes, se obtuvo un promedio según los criterios de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (28), a los individuos pertenecientes al quintil 1 ( $n=36$ ) y al quintil 5 ( $n=36$ ) del IR-HOMA. Todas las ecocardiografías las interpretaron dos investigadores que desconocían a que quintil del IR-HOMA pertenecía el individuo. El coeficiente de variación de la reproducibilidad intra e interobservador fue menor del 10%.

El grosor de la pared relativo se calculó con la fórmula (grosor de la pared posterior en diástole + grosor del septum interventricular en diástole / diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo) (29), el cálculo de los volúmenes del ventrículo izquierdo se obtuvo con la fórmula del cubo (29) y la masa del ventrículo izquierdo se calculó con la fórmula de Troy y se utilizó la corrección de Devereux (29).

El estrés de la pared sistólica final se calculó con la fórmula de Wilson-Reichek (30). La función sistólica se evaluó teniendo en cuenta la fracción de eyección, la fracción de acortamiento endocárdico, la fracción de acortamiento medio y el volumen latido, los cuales se calcularon a partir de la información de la base de datos (29). El gasto cardiaco se obtuvo al multiplicar el volumen latido por la frecuencia cardiaca y la resistencia periférica total se calculó teniendo en cuenta la presión arterial media. La relación entre el estrés de la pared sistólica final y el índice del volumen latido del ventrículo izquierdo fue calculado como un indicador del inotropismo (31, 32).

La función diastólica se evaluó con ecocardiografía *Doppler* utilizando el flujo a través de la válvula mitral al hallar la integral y la velocidad máxima de la onda A y la onda E, el tiempo de relajación isovolumétrica y el flujo a través de la vena pulmonar (33).

Se realizó una depuración de la base de datos para verificar la calidad de la información. Se hizo un análisis exploratorio buscando los valores máximos y mínimos de las diferentes variables cuantitativas. Si se definió como un posible error de digitación, dichos valores fueron excluidos del análisis. Se verificaron los valores “missing”. Los registros que no incluyeran los datos de insulina y la glicemia basal no se contaron para el análisis, ya que estas dos variables eran indispensables para el cálculo del IR-HOMA y permitían definir el grupo de exposición al cual pertenecía el individuo. Las variables incluidas en las bases de datos originales, que podían ser calculadas a partir de otras variables, se procesaron de nuevo.

De cada individuo que participó en esta investigación se obtuvo el consentimiento informado. Se promulgó el respeto, la justicia y la beneficencia a las personas de acuerdo con las normas para la investigación en salud, del Ministerio de Salud de Colombia en la Resolución 008430 de 1993 (34). Además se tuvo en cuenta los principios de la declaración de Helsinki en su última revisión (35).

### Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnov y Shapiro-Wilk para evaluar normalidad de las diferentes variables cuantitativas en toda la muestra y en los diferentes subgrupos. Se calculó la proporción de individuos con resistencia a la insulina, definida por un índice HOMA mayor al percentil 75 para toda la muestra. Se realizó la prueba de Chi-cuadrado ( $X^2$ ) de independencia de Mantel-Haenszel o la prueba exacta de Fisher para determinar si existía asociación entre la resistencia a la insulina y las variables cualitativas demográficas (sexo) y clínicas (hábitos personales y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular). Se calculó la OR y sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Para determinar si existían diferencias, entre las personas con resistencia a la insulina y las que carecían de ella, en las variables cuantitativas demográficas, clínicas, antropométricas y de laboratorio del metabolismo de los lípidos y

la glucosa, se utilizó la prueba *t de Student* o la *U de Mann Whitney*, dependiendo del tipo de distribución de dichas variables.

Se utilizó la prueba *t de Student* o la *U de Mann Whitney* para evaluar las diferencias entre las personas que pertenecían al quintil 1 y 5 del índice del IR-HOMA, menor resistencia vs mayor resistencia, en las variables cuantitativas de estructura y función cardiaca. Se realizó la corrección de Bonferroni para las múltiples comparaciones.

Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman para establecer la relación de las mediciones ecocardiográficas de la estructura y función cardiaca con el IR-HOMA, con la insulina basal, con la insulina una hora y dos horas poscarga de glucosa.

Se realizó el análisis de covarianza (Ancova), para ajustar las medias de las variables de estructura y función cardiaca, en las cuales se encontraron diferencias en el análisis bivariado, entre los quintiles 1 y 5 del IR-HOMA.

Las covariables que se incluyeron en los diferentes modelos fueron la edad, el IMC y las cifras de presión arterial sistólica (PAS), además, se tuvo en cuenta la variable sexo como otro factor. Por medio de la prueba de rachas, se determinó que las variables incluidas en los modelos fueron aleatorias; se verificó los supuestos de normalidad, linealidad, homogeneidad de las pendientes y de homocedasticidad de las varianzas con la prueba de Levene.

Para todos los análisis se utilizó un nivel de significación estadística del 5% y se realizaron con el software SPSS, versión 14.0

## Resultados

Se incluyeron para el análisis un total de 249 adultos jóvenes no obesos, sin diabetes mellitus, con una edad promedio de  $24,7 \pm 6,7$  años y un IMC de  $22,2 \pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup>, de los cuales 49% fueron hombres.

El 82,3% de la muestra presentó un IMC menor a 25 kg/m<sup>2</sup>, la proporción de individuos con una glicemia en ayunas alterada fue 11,2%, con intolerancia a la glucosa 2,4% y con criterios de síndrome metabólico 4.8%.

La proporción de personas de toda la muestra con resistencia a la insulina definida por un IR-HOMA mayor de tres fue de 25% (31,1% entre los hombres y 19,7% entre las mujeres). En los individuos con un IMC entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>, la proporción de resistencia a la insulina fue de 50%, mientras que en las personas con un IMC menor de 24,9 kg/m<sup>2</sup> fue de 20%.

Los individuos con resistencia a la insulina, respecto a quienes no la tenían, presentaron mayores promedios de IMC, PAS, triglicéridos, colesterol VLDL, insulina basal y poscarga, glicemia basal y poscarga, área bajo la curva de insulina y glicemia, IR-HOMA y % FC $\beta$  del páncreas; además, se observaron menores promedios de colesterol HDL y % S (valor  $p < 0.05$ ) (Tabla 1).

La proporción de hombres y de antecedentes familiares de diabetes mellitus fue mayor en los individuos con

**Tabla 1.** Estadísticas descriptivas y comparación de las variables demográficas, clínicas, antropométricas y metabólicas según la resistencia a la insulina.

Variable	Resistencia a la insulina según el índice HOMA (n=249)				Valor p
	No (n=186)		Si (n=63)		
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	24,8	6,7	24,1	6,8	0.190
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )*	21,7	2,6	23,9	3,3	0.000†
Presión arterial sistólica (mm/Hg)	109,7	9,0	116,1	10,9	0.000†
Presión arterial diastólica (mm/Hg)	75,3	7,0	77,4	7,6	0.103
Presión arterial media (mm/Hg)*	86,8	7,1	90,3	7,9	0.01‡
Colesterol total (mg/dL)	179,4	38,5	186,1	43,7	0.282
Colesterol HDL (mg/dL)	43,9	9,5	40,9	12,3	0.039‡
Triglicéridos (mg/dL)	111,9	58,5	154,9	87,8	0.000†
Colesterol LDL (mg/dL)	113,2	34,7	114,3	38,5	0.971
Colesterol VLDL (mg/dL)	22,2	11,0	29,9	16,7	0.000†
Insulina basal (uU/mL)	8,3	2,9	19,9	8,5	0.000†
Área de la curva de insulina (uU/mL-hora)	96,1	56,7	161,6	81,2	0.000†
Glicemia basal (mg/dL)	87,7	7,5	93,4	8,8	0.000†
Área de la curva de glicemia (mg/dL-hora)	186,4	36,9	198,7	44,0	0.031‡
Índice de resistencia de la insulina HOMA	1,8	0,6	4,6	2,4	0.000†
Sensibilidad a la insulina (%)	66,8	36,1	24,4	6,5	0.000†
Funcionamiento de las células Beta (%)	133,8	75,2	252,2	114,3	0.000†

DE: Desviación estándar. \*Se utilizó la prueba t de Student. †Valor p <0.001. ‡Valor p <0.05.

resistencia a la insulina. La proporción de adultos jóvenes con antecedentes personales de sedentarismo, tabaquismo, ingesta frecuente de licor y antecedentes familiares de hipertensión arterial y enfermedad coronaria, es similar en los individuos que presentaron resistencia a la insulina y en los que no presentaron resistencia a ella (Tabla 2).

**Mediciones ecocardiográficas de la estructura y función cardiaca**

En el análisis bivariado se encontró un mayor promedio en los individuos pertenecientes al quintil 5, con relación al

quintil 1 del IR-HOMA, en el grosor de la pared posterior en sístole del ventrículo izquierdo, fracción de eyección y fracción de acortamiento endocárdico (valor p < 0.05). No se encontraron diferencias en el grosor de las otras paredes, diámetros intracavitarios, masa miocárdica, ni en las demás variables ecocardiográficas de la función sistólica y diastólica cardiaca entre los dos quintiles extremos del IR-HOMA (Tablas 3 y 4).

Las diferencias en el grosor de la pared posterior en sístole del ventrículo izquierdo, fracción de eyección y fracción de acortamiento endocárdico, entre el quintil 1 y 5 del IR-

**Tabla 2.** Sexo, antecedentes personales de sedentarismo, tabaquismo, ingesta de licor y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular según la resistencia a la insulina.

Variable	Resistencia a la insulina según el índice HOMA (n=249)				OR	Intervalo de confianza al 95%		Valor p
	No (n=186)		Si (n=63)			Inferior	Superior	
	n	%	n	%				
Sexo (hombres)	84	45,2	38	60,3	1,85	1,03	3,30	0,039*
Sedentarismo	143	76,9	49	77,8	1,05	0,53	2,09	0,884
Antecedentes de tabaquismo	43	23,1	11	17,5	0,70	0,34	1,47	0,348
Ingesta de licor	47	25,3	22	34,9	1,59	0,86	2,93	0,141
Antecedentes familiares de hipertensión arterial	69	37,1	26	41,3	1,19	0,67	2,13	0,556
Antecedentes familiares de diabetes mellitus	14	7,5	14	22,2	3,51	1,57	7,86	0,002*
Antecedentes familiares de enfermedad coronaria †	10	5,4	3	4,8	0,88	0,23	3,30	1,000

\*Valor p<0.05. † Se utilizó la prueba exacta de Fisher.



**Tabla 3.** Estadística descriptiva y comparación de las variables ecocardiográficas de la estructura cardiaca entre el quintil 1 y 5 del IR-HOMA.

Variable	Clasificación del índice HOMA				Valor p
	Quintil 1 (n=36)		Quintil 5 (n=36)		
	Media	DE	Media	DE	
Grosor del séptum (cm)	0,62	0,13	0,66	0,11	0,149
Grosor de la pared posterior en diástole del VI (cm)	0,69	0,14	0,71	0,11	0,567
Grosor de la pared posterior en sístole del VI (cm)	1,27	0,22	1,40	0,19	0,009 *
Diámetro diastólico del VI (cm) †	4,76	0,47	4,86	0,44	0,478
Diámetro sistólico del VI (cm)	3,01	0,37	2,96	0,37	0,514
Grosor relativo (cm)	0,28	0,04	0,28	0,05	0,596
Masa miocárdica del VI (g)	115,22	41,52	120,40	31,97	0,555
Índice de masa miocárdica del VI (g/m <sup>2</sup> ) †	66,54	20,46	66,34	12,99	0,919

DE: Desviación estándar. VI: Ventrículo izquierdo. \*Valor p <0,05. † Se utilizó la prueba U de Mann Whitney

**Tabla 4.** Estadística descriptiva y comparación de las variables ecocardiográficas de la función cardiaca entre el quintil 1 y 5 del IR-HOMA.

Variable	Clasificación del índice HOMA				Valor p
	Quintil 1 (n=36)		Quintil 5 (n=36)		
	Media	DE	Media	DE	
Volumen diastólico final (mL)	111,8	29,0	117,6	32,6	0,428
Precarga (mL/m <sup>2</sup> )	65,2	13,9	65,1	14,4	0,969
Volumen sistólico (mL)	28,8	9,6	27,0	9,9	0,441
Estrés sistólico final (10 3 dinas /cm <sup>2</sup> )	62,2	12,9	57,2	14,0	0,097
Volumen latido (mL)	84,1	23,5	87,7	24,3	0,524
Fracción de eyección (%)	73,9	5,0	76,6	5,1	0,025*
Fracción de acortamiento endocárdico (%)	36,5	4,2	38,6	4,5	0,045*
Inotropismo (10 3 dinas/cm <sup>2</sup> ) / (mL/m <sup>2</sup> ) †	3,9	1,0	4,0	0,8	0,573
Frecuencia cardiaca (latidos/min)	63,4	10,3	67,8	14,8	0,155
Gasto cardiaco (mL/min) †	5221	1342	5874	1735	0,117
Índice de gasto cardiaco (mL/min/m <sup>2</sup> )	3052	687	3271	912	0,253
Resistencia periférica total (dinas .seg/cm <sup>5</sup> ) †	1406	415	1367	493	0,241
Tiempo de relajación isovolumétrica (mseg)	53,6	9,6	55,1	8,7	0,485
Relación onda E / onda A †	2,0	0,7	2,0	0,6	0,982

DE: Desviación estándar. \*Valor p <0,05. † Se utilizó la prueba U de Mann Whitney.

HOMA, no se observaron luego de ajustar los promedios en el modelo multivariado por el IMC y la PAS.

Se presentó correlación positiva entre la fracción de eyección y la insulina basal ( $r=0,28$ , valor  $p < 0,001$ ), entre la fracción de eyección y la insulina dos horas poscarga ( $r=0,27$ , valor  $p = 0,01$ ) y entre la fracción de eyección y el IR-HOMA ( $r = 0,26$ , valor  $p = 0,01$ ).

Además, se observó correlación positiva entre la fracción de acortamiento endocárdico y la insulina basal ( $r = 0,25$ , valor  $p = 0,02$ ), entre la fracción de acortamiento endocárdico y la insulina dos horas poscarga ( $r = 0,24$ , valor  $p = 0,02$ ) y

entre la fracción de acortamiento endocárdico y el IR-HOMA ( $r = 0,25$ , valor  $p = 0,02$ ).

También, se presentó correlación positiva entre el inotropismo y la insulina una hora poscarga ( $r = 0,24$ , valor  $p = 0,02$ ) y entre el inotropismo y la insulina dos horas post carga ( $r = 0,22$ , valor  $p = 0,04$ ).

Se observó correlación entre la frecuencia cardiaca y la insulina dos horas poscarga ( $r = 0,32$ , valor  $p < 0,001$ ), entre el volumen sistólico final y la insulina dos horas poscarga ( $r = -0,31$ , valor  $p < 0,001$ ) y entre el índice del volumen sistólico final y la insulina dos horas poscarga ( $r = -0,29$ , valor  $p < 0,001$ ).

No se observó correlación entre la insulinemia y la masa miocárdica del ventrículo izquierdo para toda la muestra y por sexo.

### Discusión

Según el conocimiento actual, la presente investigación demuestra un aumento de la función sistólica del ventrículo izquierdo y alteraciones desfavorables en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, en adultos jóvenes no obesos sin diabetes mellitus pero con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.

La resistencia a la insulina fue asociada con el sexo y los antecedentes familiares de diabetes mellitus, su etiología es multifactorial y están involucrados diferentes mecanismos genéticos y ambientales así como sus interacciones (36, 37); además, es una anomalía fisiológica frecuente que puede iniciar desde épocas tempranas de la vida y está relacionada con la obesidad visceral (38).

El percentil 75 del IR-HOMA, recomendado por la Organización Mundial de la Salud (27) para definir la presencia de resistencia a la insulina, fue un valor de tres similar al reportado en otros estudios en los que se han incluido personas no obesas sin diabetes mellitus (36).

#### Relación de la resistencia a la insulina con la estructura y la función cardíaca

En los individuos pertenecientes al quintil 5 del IR-HOMA, se observó una mayor fracción de eyección, fracción de acortamiento endocárdico y grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo durante la sístole, que puede reflejar un aumento del acortamiento miocárdico y de la contractilidad. El incremento en la función sistólica puede estar relacionado con una mayor estimulación cardíaca y sobreactivación del SNA simpático, relacionada con la hiperinsulinemia.

La insulina produce efectos funcionales hemodinámicas sobre el corazón y puede provocar un aumento en la frecuencia cardíaca, la contractilidad, el volumen sistólico y del gasto cardíaco por activación del tono simpático (39-42). En este estudio se encontró relación de la insulinemia poscarga de glucosa con la frecuencia cardíaca, la contractilidad y el volumen sistólico final.

La correlación observada entre diversos indicadores ecocardiográficos de la estructura y la función cardíaca durante la sístole ventricular y la insulina basal, poscarga de glucosa y el IR-HOMA, puede indicar una activación neuroadrenérgica manifestada en el aumento de la función sistólica, relacionada con la hiperinsulinemia.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia han sido asociadas con un aumento en la actividad del SNA simpático (39, 43). El sistema nervioso simpático puede ser la causa de la resistencia a la insulina, pero a su vez, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia pueden activar el SNA simpático (39, 44). Una infusión sistémica de insulina para mantener la glicemia constante (técnica del clamp euglicé-

mico hiperinsulinémico) incrementa los impulsos nerviosos simpáticos a la circulación muscular esquelética (39).

Es posible que la activación del SNA simpático, relacionada con la hiperinsulinemia aguda, se inicie desde el cerebro (39, 45). Algunos autores han planteado una asociación independiente entre el tono simpático y la insulinemia en pacientes con diabetes tipo 2 y en personas con hipertensión arterial esencial y diabetes (46). En dichos estudios la hiperactividad nerviosa simpática fue relacionada con un aumento en los niveles de insulina plasmática. Se observó un predominio del control simpático sobre el sistema cardiovascular, que reflejó una mayor contractilidad y gasto cardíaco. Estos resultados sugieren una alteración en el balance simpático-vagal, con un predominio neuroadrenérgico durante la hiperinsulinemia en humanos (47).

Algunos estudios plantean que un mayor tono simpático, evidenciado por un aumento en los niveles de norepinefrina plasmática, precede la resistencia a la insulina y posteriormente la ganancia de peso corporal y la elevación de la presión arterial (48). Es posible que los cambios observados en el acortamiento miocárdico y la función cardíaca durante la sístole ventricular y su relación con la insulina basal, poscarga y el IR-HOMA, sean una manifestación temprana del aumento del tono del SNA simpático.

La insulina no solamente produce efectos centrales sobre el rendimiento sistólico del ventrículo izquierdo (fracción de eyección y gasto cardíaco) (39, 41, 42, 44), sino también periféricos sobre los vasos sanguíneos. Se ha observado vasoconstricción en el músculo esquelético en respuesta a una activación simpática (49-52) y vasodilatación en el mismo lecho vascular posiblemente mediado por el endotelio (49, 51-54). Estos efectos se han demostrado con la técnica controlada del clamp euglicémico hiperinsulinémico y en situaciones fisiológicas de hiperinsulinemia (55). Diversos estudios experimentales sugieren que la insulina no solamente activa el SNA simpático, sino que también disminuye la actividad vagal (39, 56).

En este sentido, hay una superposición de efectos y cuando hay disfunción endotelial prevalece la vasoconstricción y la disminución del flujo sanguíneo muscular que puede contribuir al desarrollo y empeoramiento de la resistencia a la insulina. Además, el aumento de la resistencia periférica total y del rendimiento miocárdico puede explicar una mayor PAS. En estudios previos se ha demostrado que la insulina tiene un efecto independiente sobre la presión arterial (57), principalmente en personas jóvenes con un IMC normal (58), lo que sugiere que dicha hormona puede alterar el sistema cardiovascular.

No se encontraron diferencias entre los dos quintiles extremos del IR-HOMA en la masa ventricular izquierda ni en los parámetros de la función diastólica. Otros autores, que han incluido en sus trabajos, personas adultas, obesas, con diabetes mellitus tipo 2 o con intolerancia a la glucosa han observado hipertrofia ventricular, disfunción diastólica y sistólica (9, 10, 13-18). La diabetes mellitus puede pro-

vocar alteraciones funcionales, bioquímicas y morfológicas cardíacas, independientes de la isquemia miocárdica (10, 14, 16, 59-61). Es importante resaltar que en este estudio se incluyeron adultos jóvenes no obesos, sin diabetes mellitus, sin trastornos metabólicos ni enfermedad cardiovascular.

Algunas variables demográficas como el sexo, la edad y el IMC pueden afectar la masa ventricular izquierda (9, 41, 62, 63). En el estudio de Framingham, la resistencia a la insulina fue relacionada con un incremento en la masa ventricular izquierda sólo en las mujeres. Además, dicha relación se explicó principalmente por la obesidad y no se observó en el grupo de personas con tolerancia a la glucosa normal (9). El aumento en la masa ventricular izquierda también ha sido asociado con la hipertensión arterial.<sup>64</sup> En la presente investigación, en toda la muestra estudiada y por sexo, la insulinemia y el IR-HOMA no presentaron relación con la masa miocárdica del ventrículo izquierdo. No se encontraron diferencias entre los quintiles extremos del IR-HOMA en la masa miocárdica luego de ajustar por edad, sexo, IMC y PAS.

La relación de la resistencia a la insulina con la estructura y la función sistólica no es independiente del IMC y la presión arterial. Los individuos con resistencia a la insulina presentaron un mayor promedio en el IMC y la PAS. El aumento en el peso corporal y la acumulación de grasa visceral, se han relacionado con la resistencia a la insulina y un aumento del tono simpático (65) que pueden determinar cambios en la presión arterial con efectos estructurales y funcionales sobre el miocardio.

El IMC y la PAS pueden ser consideradas variables de confusión en la relación entre la resistencia a la insulina y los cambios morfofuncionales cardíacos. El peso corporal y la presión arterial también pueden estar en un punto intermedio cuando se hace referencia al aumento de la masa miocárdica; además, la PAS puede ser una manifestación del incremento en el rendimiento miocárdico y la resistencia vascular periférica. Esta situación ha planteado claramente la complejidad del fenómeno y la dificultad para establecer nexos de causalidad.

El polimorfismo del receptor  $\beta_2$  muestra relación con la resistencia a la insulina y la activación simpática, los cuales pueden ser marcadores a corto plazo de alteraciones metabólicas en individuos no obesos (36). La sobreactivación del SNA simpático puede ser el precursor de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia en los adultos jóvenes no obesos y puede contribuir, a mediano y largo plazo, en los cambios metabólicos desfavorables en los lípidos, la glucosa y al daño miocárdico tardío.

#### **Relación de la resistencia a la insulina con el metabolismo de los lípidos y la glucosa**

Los individuos con resistencia a la insulina presentaron un mayor promedio en los triglicéridos, el colesterol VLDL, la insulina y la glicemia basal y poscarga, el % FCB; además, se observó un menor promedio en el colesterol HDL y el %

S. En diferentes estudios epidemiológicos, con diseños de cohorte, la resistencia a la insulina se ha encontrado como un precursor, a mediano plazo, de los factores de riesgo (hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2), y a largo plazo, de la enfermedad coronaria (2).

Diversos mecanismos fisiopatológicos han sido involucrados en las personas con resistencia a la insulina o síndrome metabólico. La acumulación de grasa visceral con su respectivo aumento de los ácidos grasos libres en sangre, ha permitido explicar parcialmente los cambios metabólicos y la asociación con los factores de riesgo cardiovascular. Los ácidos grasos libres aumentados, disminuyen el transporte de glucosa en el músculo esquelético al alterar la traducción de las señales relacionadas con la insulina, pueden controlar la producción de glucosa hepática cuando la insulina está disminuida, inducir anomalías en la secreción de insulina, aumentar la sensibilidad de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, antagonizar la vasorrelajación, así como estimular la producción de colesterol VLDL (66-68).

Otros factores ambientales, como la inactividad física, inadecuados hábitos alimentarios, la ingesta de altas cantidades de licor y el tabaquismo crónico, también pueden estar implicados en la resistencia a la insulina o el síndrome metabólico (2, 67, 68). En la presente investigación, no se encontró asociación entre la resistencia a la insulina y el sedentarismo, el tabaquismo o la ingesta frecuente de licor.

Cambios en el estilo de vida, como un aumento en la actividad física y unos buenos hábitos alimentarios que lleven a cambios favorables en la composición corporal, reducen la acumulación de grasa visceral, aumentan la sensibilidad a la insulina y son la base fundamental de la promoción de la salud y la prevención cardiovascular en adultos jóvenes que presentan resistencia a la insulina (2).

#### **Limitaciones**

Esta investigación tiene un diseño epidemiológico de corte transversal y no permite establecer nexos de causalidad. Además, los datos fueron tomados en 1996, en una comunidad universitaria con características muy especiales y es posible que las condiciones ambientales hayan cambiado a lo largo del tiempo.

La muestra calculada para el estudio previo es representativa (23). El presente diseño no utiliza una muestra representativa, parte de unos datos cuyo número de mediciones ecocardiográficas obtenidas en el quintil 1 y 5 del IR-HOMA puede ser bajo. Sin embargo, tuvo la potencia suficiente para detectar algunas diferencias importantes en la estructura y la función cardíaca durante la sístole ventricular entre los individuos con mayor y menor resistencia a la insulina.

En contraste con previos estudios (42, 69), no se encontraron diferencias entre el quintil 1 y 5 del IR-HOMA en la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y el gasto cardíaco, lo que podría corresponder a un error tipo II relacionado con el tamaño de la muestra en los dos subgrupos o debido a que la medición de estas variables sólo se realizó una vez.



En el momento de la toma de los datos del estudio, no se conocía la relación entre la resistencia a la insulina y la obesidad visceral, por tal razón no se midió el perímetro abdominal. Es necesario resaltar que la obesidad definida, por el Panel de Expertos para la Identificación, Evaluación y Tratamiento del Sobrepeso y la Obesidad en Adultos (70), como un IMC igual o mayor que 30 kg/m<sup>2</sup>, se relaciona con la resistencia a la insulina (4). Sin embargo, el perímetro abdominal y el desarrollo de técnicas de imagen han permitido identificar a personas con un aumento en la acumulación de grasa visceral, como un mejor marcador de resistencia a la insulina y de alteraciones metabólicas (4, 38, 71).

Se observó asociación entre el sexo y la resistencia a la insulina, lo cual puede contribuir a un mayor IMC en el quintil 5 del IR-HOMA. Sin embargo, se hicieron los ajustes pertinentes y en los modelos multivariados se incluyó el sexo como otro factor.

Por ser un estudio poblacional, no fue posible realizar mediciones de marcadores de la actividad del SNA simpático como norepinefrina plasmática, microneurografía o variabilidad de la frecuencia cardíaca. Por esta razón y por el tipo de diseño epidemiológico, no es posible atribuir con claridad si el incremento en la contractilidad cardíaca reflejada por el aumento de la función sistólica y los cambios estructurales durante la sístole ventricular, son explicados por un aumento en el tono simpático o por la hiperinsulinemia que acompaña la resistencia a la insulina.

## Conclusiones

Los adultos jóvenes no obesos, sin diabetes mellitus, ni enfermedad cardiovascular, pero con resistencia a la insulina, presentan un aumento en el acortamiento miocárdico y la función sistólica ventricular sin incremento en la masa miocárdica ni alteraciones en la función diastólica. Además, muestran modificaciones desfavorables en el metabolismo de los lípidos y la glucosa. Los cambios en la función sistólica ventricular, metabólicos, en el IMC y la presión arterial podrían ser algunas manifestaciones tempranas de un aumento del tono del SNA simpático relacionadas con la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y un estadio inicial del síndrome cardiometabólico.

## Referencias

- Preventive Cardiology: How can we do Better? Proceedings of the 33rd Bethesda Conference. Bethesda, Maryland, USA. December 18, 2001. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 580-651.
- Bloomgarden ZT. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: hypertension, cardiovascular disease, and treatment approaches. *Diabetes Care*. 2005; **28**: 2073-80.
- Bonora E, Formentini G, Calcatera F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002; **25**: 1135-41.
- Lim SC, Tan BY, Chew SK, Tan CE. The relationship between insulin resistance and cardiovascular risk factors in overweight/obese non-diabetic Asian adults: the 1992 Singapore National Health Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; **26**: 1511-16.
- Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; **19**: 1138-41.
- Straczkowski M, Stepień A, Kowalska I, Kinalska I. Comparison of simple indices of insulin sensitivity using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. *Med Sci Monit* 2004; **10**: 480-4.
- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1487-95.
- Trovato GM, Catalano D, Caruso G, Squatrito R, Venturino M, Degano C, Fazio SD. Relationship between cardiac function and insulin resistance in obese patients. *Diabetes Nutr Metab* 2001; **14**: 325-8.
- Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; **107**: 448-54.
- Celentano A, Vaccaro O, Tammaro P, Galderisi M, Crivaro M, Oliviero M, Imperatore G, et al. Early abnormalities of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Am J Cardiol* 1995; **76**: 1173-6.
- Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG, et al. Relationship between preclinical abnormalities of global and regional left ventricular function and insulin resistance in severe obesity: a Color Doppler Imaging Study. *Int J Obes (Lond)* 2006; **30**: 948-56.
- Peterson LR. Obesity and insulin resistance: effects on cardiac structure, function, and substrate metabolism. *Curr Hypertens Rep* 2006; **8**: 451-6.
- Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000; **101**: 2271-6.
- Tischler MD. Clinical abnormalities of cardiac function and echocardiographic tissue characterization in diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 1996; **7**: 139-42.
- Banerjee S, Peterson LR. Myocardial metabolism and cardiac performance in obesity and insulin resistance. *Curr Cardiol Rep* 2007; **9**: 143-9.
- Mahgoub MA, Abd-Elfattah AS. Diabetes mellitus and cardiac function. *Mol Cell Biochem* 1998; **180**: 59-64.
- Hildebrandt P, Wachtell K, Dahlöf B, Papademetriou V, Gerds E, Giles T, et al. Impairment of cardiac function in hypertensive patients with Type 2 diabetes: a LIFE study. *Diabet Med* 2005; **22**: 1005-11.
- Danbauchi SS, Anumah FE, Alhassan MA, David SO, Onyemelukwe GC, Oyati IA. Left ventricular function in type 2 diabetes patients without cardiac symptoms in Zaria, Nigeria. *Ethn Dis* 2005; **15**: 635-40.
- Baum VC, Levitsky LL, Englander RM. Abnormal cardiac function after exercise in insulin-dependent diabetic children and adolescents. *Diabetes Care* 1987; **10**: 319-23.
- Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation* 2002; **105**: 1727-33.
- Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: potential mechanisms. *Circulation* 2002; **105**: 1861-70.
- Batey LS, Goff DC Jr., Tortolero SR, Nichaman MZ, Chan W, Chan FA, Grunbaum J, Hanis CL, Labarthe DR. Summary measures of the insulin resistance syndrome are adverse among Mexican-American versus non-Hispanic white children: the Corpus Christi Child Heart Study. *Circulation* 1997; **96**: 4319-25.
- Fernandez RL, Gallego LI, Gallo EH, García EA, Montoya AM, Villegas FA, et al. Sensibilidad a la insulina y su relación con la presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular. *Acta Méd Colomb* 1997; **22**: 8-17.
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; **30** (Suppl 1): S42-7.
- Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, Eet al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 1993; **88**: 2460-70.
- 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 (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; **285**: 2486-97.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; **15**: 539-53.
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 954-70.

29. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; **18**: 1440-63.
30. Wilson JR, Reichek N, Hirshfeld J. Noninvasive assessment of load reduction in patients with asymptomatic aortic regurgitation. *Am J Med* 1980; **68**: 664-74.
31. Ganau A, Devereux RB, Pickering TG, Roman MJ, Schnall PL, Santucci S, et al. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990; **81**: 25-36.
32. Ross J, Jr. Applications and limitations of end-systolic measures of ventricular performance. *Fed Proc* 1984; **43**: 2418-22.
33. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; **15**: 167-84.
34. Ministerio de Salud. Normas Científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Resolución 8430 de 1993. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1993.
35. Schuklenk U. Helsinki Declaration revisions. *Issues Med Ethics* 2001; **9**: 29
36. Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. Beta2-adrenoceptor polymorphisms relate to insulin resistance and sympathetic overactivity as early markers of metabolic disease in nonobese, normotensive individuals. *Am J Hypertens*. 2005; **18**: 1009-14.
37. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E. Early decrease of the percent of HOMA beta-cell function is independently related to family history of diabetes in healthy young nonobese individuals. *Diabetes Metab* 2005; **31**: 382-6.
38. Karter AJ, D'Agostino RB, Jr., Mayer-Davis EJ, Wagenknecht LE, Hanley AJ, Hamman RF, et al. Abdominal obesity predicts declining insulin sensitivity in non-obese normoglycaemics: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Obes Metab* 2005; **7**: 230-8.
39. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2007; **25**: 909-20.
40. Julius S. Autonomic nervous system dysregulation in human hypertension. *Am J Cardiol*. 1991; **67**: 3-7.
41. Iltercil A, Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the strong heart study. *Diabetes* 2002; **51**: 1543-7.
42. Julius S, Krause L, Schork NJ, Mejia AD, Jones KA, van de Ven C, et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens*. 1991; **9**: 77-84.
43. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Prevalence of hyperinsulinemia in young, nonobese Japanese men. *J Hypertens* 1997; **15**: 157-65.
44. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Tariq Shahab S, Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991; **9**: 983-6.
45. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997; **96**: 4104-13.
46. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DA. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation* 2003; **108**: 3097-101.
47. Van De Borne P, Hausberg M, Hoffman RP, Mark AL, Anderson EA. Hyperinsulinemia produces cardiac vagal withdrawal and nonuniform sympathetic activation in normal subjects. *Am J Physiol* 1999; **276**: 178-83.
48. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *Am J Hypertens* 1997; **10**: 77-83.
49. Vollenweider P, Randin D, Tappy L, Jequier E, Nicod P, Scherrer U. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans. *J Clin Invest* 1994; **93**: 2365-71.
50. Vollenweider P, Tappy L, Randin D, Schneiter P, Jequier E, Nicod P, et al. Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans. *J Clin Invest* 1993; **92**: 147-54.
51. Scherrer U, Vollenweider P, Randin D, Jequier E, Nicod P, Tappy L. Suppression of insulin-induced sympathetic activation and vasodilation by dexamethasone in humans. *Circulation* 1993; **88**: 388-94.
52. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; **87**: 2246-52.
53. Baron AD, Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. *J Clin Invest* 1995; **96**: 786-92.
54. Kearney MT, Cowley AJ, Stubbs TA, Evans A, Macdonald IA. Depressor action of insulin on skeletal muscle vasculature: a novel mechanism for postprandial hypotension in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 209-16.
55. Scott EM, Greenwood JP, Vacca G, Stoker JB, Gilbey SG, Mary DA. Carbohydrate ingestion, with transient endogenous insulinaemia, produces both sympathetic activation and vasodilatation in normal humans. *Clin Sci (Lond)*. 2002; **102**: 523-9.
56. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981; **30**: 219-25.
57. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993; **21**: 129-35.
58. Arnlov J, Pencina MJ, Nam BH, Meigs JB, Fox CS, Levy D, et al. Relations of insulin sensitivity to longitudinal blood pressure tracking: variations with baseline age, body mass index, and blood pressure. *Circulation* 2005; **112**: 1719-27.
59. Shivalkar B, Dhondt D, Goovaerts I, Van Gaal L, Bartunek J, Van Crombrugge P, et al. Flow mediated dilatation and cardiac function in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; **97**: 77-82.
60. Lopaschuk GD, Katz S, McNeill JH. Studies on the mechanism by which diabetes alters cardiac sarcoplasmic reticulum function. *Proc West Pharmacol Soc* 1982; **25**: 47-50.
61. Pierce GN, Dhalla NS. Mechanisms of the defect in cardiac myofibrillar function during diabetes. *Am J Physiol* 1985; **248**: 170-5.
62. Iltercil A, Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Welty TK, et al. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: The Strong Heart Study. *Am Heart J* 2001; **141**: 992-8.
63. Shigematsu Y, Norimatsu S, Ohtsuka T, Okayama H, Higaki J. Sex-related differences in the relations of insulin resistance and obesity to left ventricular hypertrophy in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2006; **29**: 499-504.
64. Watanabe K, Sekiya M, Tsuruoka T, Funada J, Kameoka H, Miyagawa M, et al. Relationship between insulin resistance and cardiac sympathetic nervous function in essential hypertension. *J Hypertens* 1999; **17**: 1161-8.
65. Landsberg L. Insulin and the sympathetic nervous system in the pathophysiology of hypertension. *Blood Press Suppl* 1996; **1**: 25-9.
66. Sheehan MT, Jensen MD. Metabolic complications of obesity. Pathophysiologic considerations. *Med Clin North Am* 2000; **84**: 363-85.
67. Grundy SM. Metabolic complications of obesity. *Endocrine* 2000; **13**: 155-65.
68. Bloomgarden ZT. The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004; **27**: 602-9.
69. Julius S, Jamerson K. Sympathetics, insulin resistance and coronary risk in hypertension: the 'chicken-and-egg' question. *J Hypertens* 1994; **12**: 495-502.
70. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998; **68**: 899-917.
71. Kobayashi H, Nakamura T, Miyaoka K, Nishida M, Funahashi T, Yamashita S, et al. Visceral fat accumulation contributes to insulin resistance, small-sized low-density lipoprotein, and progression of coronary artery disease in middle-aged non-obese Japanese men. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 193-9.