

REPRODUCIBILIDAD DE LA CUANTIFICACION DE LA SENSIBILIDAD A LA ACCION INSULINICA CON EL MODELO MINIMO Y COMPARACION CON UN TEST DE TOLERANCIA A BAJAS DOSIS DE INSULINA

RICARDO H. REY^{1,3}, LUCAS D. MASNATTA^{1,4}, DANIEL PIROLA², LUIS A. CUNIBERTI^{1,4}, CRISTINA MACEIRA^{1,4}, JOSE P. WERBA^{1,4}

¹ Centro de Lípidos y Detección Precoz de Aterosclerosis y ² Laboratorio Central, ³ Departamento de Investigación Clínica e ⁴ Instituto de Investigación en Ciencias Básicas IICB, Fundación Favaloro, Buenos Aires

Resumen La hiperinsulinemia y la insulino-resistencia son trastornos metabólicos asociados a obesidad central, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, síndrome polimetabólico, intolerancia a la glucosa y enfermedad aterosclerótica. La evaluación de los cambios en la sensibilidad a la acción insulínica *in vivo* (SAI *in vivo*) inducidos por intervenciones higiénico-dietéticas o farmacológicas requieren una técnica de adecuada reproducibilidad. En el presente estudio fue evaluada la reproducibilidad intra-individual de la SAI *in vivo* expresada como SI (parámetro determinado utilizando el Modelo Mínimo de Bergman modificado con insulina [MMins]), en 11 sujetos con un amplio rango de SAI *in vivo*. SI (primer estudio) varió entre 0,82 y 8,48 x 10⁻⁴ min⁻¹/μU.mL (4,43 ± 2,85 x 10⁻⁴ min⁻¹/μU.mL; media ± DS) y presentó una correlación altamente significativa con SI (segundo estudio) (r = 0,89; p = 0,0002). El coeficiente de variación medio fue del 20,9 ± 13,9%. La SAI *in vivo* fue también determinada analizando la tasa de caída de los niveles de glucemia luego del suministro IV de 0,025 U/kg de insulina cristalina humana (método de Bonora modificado o BBD), en 11 sujetos. La SAI *in vivo* determinada por BBD varió entre 21 y 234 μmol/mL/min (134 ± 64,8 μmol/mL/min, media ± DS). No se observaron hipoglucemias durante los estudios. La correlación entre los valores de SI obtenidos del MMin y los resultados del BBD fue altamente significativa (r = 0,89, p = 0,0002). Los resultados del presente trabajo sugieren que el MMin tiene una adecuada reproducibilidad intra-sujeto y que el BBD constituye una medida aproximada de la SAI *in vivo* siendo particularmente aplicable cuando es necesaria la práctica de un procedimiento de rápida ejecución y menor complejidad y costo.

Palabras clave: resistencia insulínica, hiperinsulinemia

La insulino-resistencia (IR) es un trastorno metabólico frecuente en pacientes con obesidad central, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial esencial, intolerancia oral a la glucosa y diabetes mellitus no insulino-dependiente^{1,2}. Estas patologías constituyen algunos de los factores de riesgo conocidos de patología aterosclerótica³⁻¹². En ocasiones, varias de estas alteraciones se observan simultáneamente en un mismo paciente, con-

formando lo que fue denominado el Síndrome Polimetabólico o Síndrome X¹³. La vinculación entre IR y presencia de lesiones ateroscleróticas en diferentes distritos vasculares ha sido recientemente documentada¹⁴ y es argumento de un importante estudio clínico (IRAS), actualmente en curso¹⁵. Con fines de diagnóstico, la presencia de hiperinsulinemia pudiera considerarse un marcador de reducida sensibilidad a la acción insulínica *in vivo* (SAI *in vivo*). Sin embargo, no es infrecuente el hallazgo de normoinsulinemia en ayunas o post sobrecarga de glucosa en sujetos con IR¹⁶. La heterogénea funcionalidad de la respuesta insulínica del páncreas pudiera explicar la diso-

Recibido: 20-VI-1995

Aceptado: 22-V-1996

Dirección postal: Dr. Ricardo H. Rey, Centro de Lípidos y Detección Precoz de Aterosclerosis, Fundación Favaloro, Solís 453, 1078 Buenos Aires, Argentina

ciación entre estos parámetros. El denominado clamp hiperinsulinémico euglucémico (*clamp*), es el método de mayor aceptación general para la cuantificación de la SAI *in vivo* con fines experimentales¹⁷. De hecho, es el único método disponible que permite valorar discriminadamente la sensibilidad de los tejidos periféricos (principalmente músculo y tejido adiposo). Sin embargo, la complejidad y costo de su realización dificultan su práctica en estudios que requieran la repetición del procedimiento y/o en investigaciones que involucren grandes poblaciones. Diversas técnicas alternativas de mayor simplicidad han sido propuestas. R. Bergman ha desarrollado un método de estudio que permite cuantificar la SAI *in vivo* utilizando un modelo de análisis matemático de los valores simultáneos de glucosa e insulina plasmáticos luego de una sobrecarga IV de glucosa¹⁸. Esta técnica, que involucra la administración durante el estudio de una dosis intravenosa (IV) de tolbutamida, no brinda sin embargo resultados atendibles en sujetos con importante disminución de la función secretagoga del páncreas¹⁹. Por este motivo, Welch y colaboradores han propuesto la utilización de insulina exógena en reemplazo de la dosis IV de tolbutamida²⁰. Así corregido, el método conserva una correlación aceptable con los resultados del *clamp* en el amplio espectro de valores de SAI *in vivo*²¹. De acuerdo con la información que disponemos, la reproducibilidad del método así modificado, parámetro elemental para el cálculo del tamaño de la muestra en trabajos de investigación clínica, no ha sido reportada en la literatura. *El primer objetivo del presente estudio ha sido valorar la reproducibilidad intraindividual de la medida de la SAI in vivo a través del método de Bergman modificado con insulina* (Modelo Mínimo de Bergman modificado con insulina o MM ins).

La tasa de reducción de la glucemia luego de la administración en ayunas por vía IV de 0,1 U/kg de insulina cristalina, ha sido propuesta como otra medida de la SAI *in vivo* por E. Bonora y col.²². En comparación con otros métodos, esta técnica es relativamente rápida y económica. Sin embargo, con la dosis insulínica de 0,1 U/kg, fueron observadas hipoglucemias sintomáticas²² motivo por el cual Gelding y col. redujeron la dosis de insulina a 0,05 U/kg²³. Así modificado, el método presenta aceptable correlación con el *clamp*²³. Sin embargo, si bien los autores descri-

ben hipoglucemias asintomáticas de hasta 39 mg/dl, reducciones aún más severas, sintomáticas, pueden producirse en sujetos normales, según nuestra experiencia preliminar. *El segundo objetivo del presente estudio ha sido comparar los valores de SAI in vivo determinados a través del método de Bonora modificado con una dosis insulínica de 0,025 U/kg* (Bonora a Bajas Dosis o BBD) con los resultados obtenidos con el MM ins, método aceptado como válida alternativa al *clamp*^{21, 24, 25, 26}.

Material y métodos

Se incluyeron 15 hombres (edad entre 28 y 63 años) con una amplia variabilidad en el grado de obesidad [Índice de masa corporal (IMC) 22 a 34] así como en el índice perímetro de cintura/perímetro de cadera (0,8 a 1,04). 9 sujetos presentaban alguna forma de dislipidemia primaria (hipercolesterolemia poligénica (HC) n = 2; hipertrigliceridemia (HTG) n = 2; HC y HTG n = 4; hipoalfalipoproteinemia = 1).

Se excluyeron pacientes con diabetes u otras endocrinopatías clínicamente manifiestas, insuficiencia renal, hepatopatía parenquimatosa crónica y alcoholismo. Previo a su inclusión, los participantes firmaron un consentimiento escrito aprobado por el Comité de Ética de la Institución. Los participantes fueron asignados en forma aleatoria a realizar dos o tres estudios para la determinación de la SAI *in vivo*. De esta manera, se dispuso para el análisis estadístico de once determinaciones repetidas del MMins y de once mediciones intraindividuales de MMins y de BBD (ver Tabla 1 en «Resultados»). Las repeticiones se realizaron dentro de un intervalo de 5 a 15 días entre sí.

Se solicitó a aquellos participantes que recibieran algún tipo de fármaco en modo usual, no modificar su tratamiento hasta la finalización del estudio. Asimismo, se solicitó a los participantes no modificar las características de su alimentación usual, hecho que fue monitorizado por una Licenciada en Nutrición (C.M.). La realización de ejercicio físico fue interrumpida desde 1 semana antes del primer estudio.

Los participantes comenzaron los estudios a las 8,30 hs, con 12 hs de ayuno previo. Se determinaron peso, altura y perímetro de caderas y de cintura. Se calcularon el índice de masa corporal (IMC) (peso/altura²) y el cociente perímetro cintura/perímetro caderas (C/C). El orden de los estudios en cada paciente fue determinado en forma aleatoria. El MMins se inició colocando un acceso venoso en cada pliegue antecubital, mantenidos permeables con goteo mínimo de solución fisiológica. Luego de 10 minutos de reposo se realizaron 3 extracciones basales de sangre venosa, con intervalos de 5

TABLA 1.— Se observan las características basales de los sujetos. IMC = Índice de masa corporal. C/C = relación cintura/cadera. MMin = Modelo mínimo de Bergman. BBD = método de Bonora.

Paciente	Edad años	IMC	C/C	MMin 1 10 ⁻⁴ min ⁻¹ / μU.ml	MMin 2 10 ⁻⁴ min ⁻¹ / μU.ml	BBD μmol/ ml/min	Glucosa mg/dl	Insulina μU/ml	Colesterol mg/dl	Triglicéridos mg/dl	HDL-Colesterol mg/dl
MG	63	28	0,9	2,68	2,31		104	5,9	324	334	42
JB	56	29	1,04	1,61	2,02		90	10	181	333	21
JA	52	34	1,03	3,11	3,81		112	10	234	140	42
EF	47	31	1,02	0,82	0,68		111	13,9	347	241	38
RR	36	24	0,9	4,62	5,25	136	81	3,4	214	115	31
AF	57	28	0,91	3,08	4,7	115	90	3	195	110	42
JL	54	29	0,95	1,73	0,70	65	93	2,4	283	202	31
MM	44	28	0,94	7,82	8,76	233	95	6,7	202	190	31
GR	29	26	0,86	8,48	6,39	179	80	6,5	190	152	29
LM	34	24	0,85	8,18	6,41	234	79	3,3	199	57	45
LC	28	26	0,87	6,61	4,63	147	91	7,2	207	40	38
GS	43	34	0,8	2,35		101	94	15,9	197	250	22
WZ	34	22	0,9	3,66		145	84	6,3	155	72	42
ER	44	27	0,99	1,66		21	104	12,9	222	134	27
EL	44	26	0,96	1,73		103	101	11,1	323	554	34

minutos. Se suministró entonces (tiempo 0) por vía IV y en un lapso de 2 minutos, 300 mg/kg de glucosa en forma de solución glucosada al 50%. A los 20 minutos se administró insulina cristalina humana a la dosis de 0,03 UI/kg durante un minuto. Se efectuaron extracciones para la determinación de glucosa e insulina a los siguientes tiempos: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 120, 160 y 180 minutos. Las muestras fueron mantenidas refrigeradas y el suero separado por centrifugación a 4°C. Las determinaciones de glucosa fueron realizadas antes de las dos horas y las mediciones de insulina fueron realizadas en modo diferido en suero conservado a -70°C. Todas las muestras correspondientes a un sujeto fueron determinadas en el mismo ensayo para evitar la variabilidad dependiente de diferencias inter-ensayos. Los valores de glucosa e insulina obtenidos fueron procesados utilizando el programa Minimid (copyright Dr. Richard Bergman) utilizando una computadora 386 AT. Con este programa se calculó el índice de sensibilidad a la insulina (SI), parámetro que indica el aumento mediado por insulina de la capacidad de la glucosa de normalizar su propia concentración plasmática y que se expresa en 10⁻⁴min/μU.ML.

El procedimiento BBD se inició colocando un acceso venoso en el pliegue antecubital, mantenido permeable con goteo mínimo de solución fisiológica. Luego de 10 minutos de reposo se realizaron 3 extracciones basales, con intervalos de 5 minutos. Se sumi-

nistró entonces (tiempo 0) insulina cristalina humana a la dosis de 0,025 UI/kg por vía IV en el lapso de 1 minuto. Se efectuaron extracciones de sangre venosa para la determinación de glucosa a los siguientes tiempos 0, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15 minutos. Las muestras fueron mantenidas refrigeradas, el suero separado por centrifugación a 4°C y la glucemia determinada antes de la 2 hs. La pendiente de la recta correspondiente a la relación lineal entre glucemia (μmol/ml) y tiempo (min), representa el índice de sensibilidad a la insulina y se expresa en μmol/ml/min.

La determinación de las concentraciones séricas de colesterol total y en HDL, triglicéridos, glucosa y ácido úrico se realizaron por métodos enzimáticos-colorimétricos en un equipo Spectrum CCX de Abbott. La determinación de HDL-C se realizó por medición de colesterol en el sobrenadante de suero precipitado con ácido fosfotúngstico. La insulina plasmática fue determinada por la técnica de enzima inmuno ensayo por micropartículas (MEIA) en un equipo IMX system de Abbott. El coeficiente de variación (CV) intraensayo de la determinación fue del 3,25% (n = 30).

Análisis estadístico: Los datos descriptivos son informados como media ± desvío standard (DS) y rango. Los coeficientes de variación individuales de las determinaciones repetidas de la SAI *in vivo* por el MMin son calculados como el DS dividido por la media de cada grupo de estudios duplicados (n = 11) x 100. El coeficiente de variación (CV) promedio (CVmedio) fue calculado como la

media de los CV individuales. Se utilizó el test t para datos apareados para comparación entre determinaciones repetidas y el análisis de correlación de Pearson para evaluar la relación entre resultados de primer y segundo estudio de MMin y de MMin y BBD.

Resultados

La SAI *in vivo* determinada a través del MMin fue de $3,87 \pm 2,63 \times 10^{-4} \text{ min}/\mu\text{U.mL}$ (rango $0,82$ a $8,48 \times 10^{-4} \text{ min}/\mu\text{U.mL}$). El CV medio de estudios MMin ($n = 11$) fue de $20,9\% \pm 13,9\%$. La variabilidad entre estudios sucesivos fue similar en bajos y altos valores de sensibilidad insulínica (CV medio de los dos valores más bajos de SI: $13,1\%$; CV medio de los dos valores más altos de SI: $19,1\%$).

No se encontraron diferencias significativas entre las medias obtenidas a partir del MMin del primer estudio ($4,43 \pm 10^{-4} \text{ min}/\mu\text{U.mL}$) y del MMin del segundo estudio ($4,15 \times 10^{-4} \text{ min}/\mu\text{U.mL}$) $p = 0,7$. La correlación entre estudios sucesivos de MMin fue de $r = 0,89$ con una significación $p = 0,0002$. (Figura 1).

La SAI *in vivo* determinada a través del BBD fue de $134,4 \pm 64,8 \mu\text{mol}/\text{ml}/\text{min}$ ($n = 11$; rango 21 a $234 \mu\text{mol}/\text{ml}/\text{min}$). La dispersión de los valo-

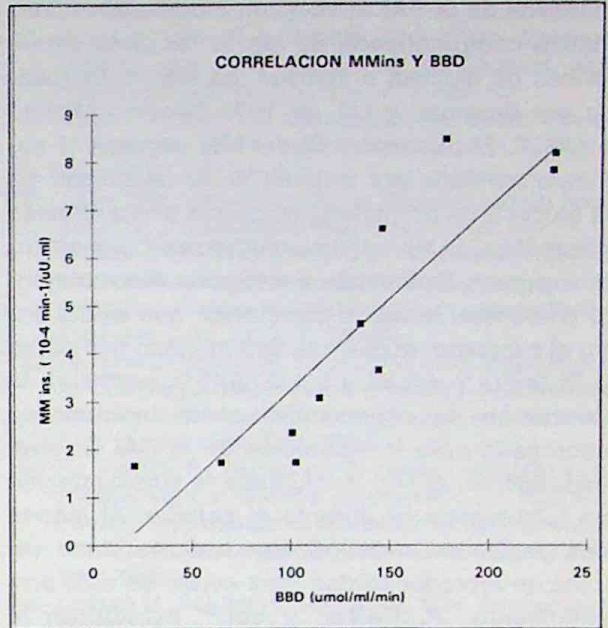


Fig. 2.— Correlación entre el resultado de Modelo Mínimo de Bergman (MM ins) y el método de Bonora (BBD). Los estudios se realizaron dentro de un intervalo de 5 a 15 días. $r = 0,89$, $p = 0,0002$, $Y = 0,35$, $X = 0,436$.

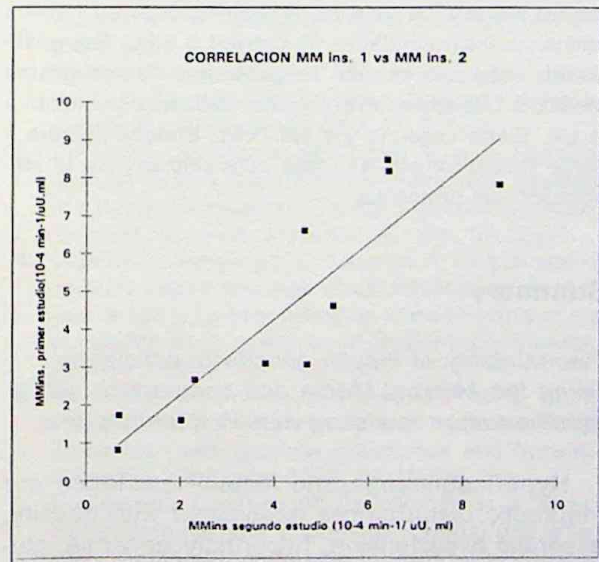


Fig. 1.— Correlación entre la sensibilidad insulínica obtenida en 11 sujetos con el Modelo Mínimo de Bergman (MM ins). Los estudios se realizaron dentro de un intervalo de 5 a 15 días. $r = 0,89$, $p = 0,0002$.

res de SAI *in vivo* en la población estudiada fue por lo tanto similar para ambos métodos de determinación utilizados (MMin: $10,3$ veces; BBD: $11,1$ veces) y la correlación entre los resultados obtenidos con MMin y BBD fue de $r = 0,89$, con una significación $p = 0,0002$. El error standard de estimación fue de $1,04$. (Figura 2).

Discusión

La resistencia a la acción *in vivo* de la insulina es un trastorno metabólico vinculado a enfermedades con alta prevalencia en la población general¹⁵ pasible de control a través de intervenciones higiénico-dietéticas y farmacológicas^{27, 28, 29}. La valoración del efecto de un tratamiento determinado exige la utilización de un método de cuantificación de la sensibilidad insulínica de adecuada reproducibilidad. Si bien el *clamp* ha sido considerado el procedimiento de referencia para estudios fisiológicos, de acuerdo a la información que disponemos su reproducibilidad intra-sujeto no ha sido reportada. Además, su marcada complejidad y elevado costo han motivado la búsqueda de procedimientos alternativos. Una evaluación

dinámica de la SAI *in vivo* con modelación matemática computarizada de las variaciones simultáneas de glucosa e insulina, ha sido desarrollada por Bergman y col. en 1979 (Modelo Mínimo o MM)¹⁸. El parámetro SI del MM expresa el aumento mediado por insulina de la capacidad de la glucosa de normalizar su propia concentración plasmática. Si bien ambos métodos probablemente expresan fenómenos fisiológicos discretamente diferentes, la fuerte correlación que existe entre el consumo de glucosa determinado por *clamp* y SI (entre $r = 0,84$ y $r = 0,89$)^{25, 26}, permitiría la utilización de este último como instrumento subrogado para la valoración de la SAI *in vivo*. Inicialmente, el MM involucraba la administración de tolbutamida IV durante el estudio. Al menos dos grupos de investigadores han reportado valores de reproducibilidad intra-sujeto de este procedimiento. P. Ferrari y col.³⁰ estudiaron la reproducibilidad de la determinación de SI en 15 sujetos de sexo masculino, jóvenes, sanos, sin sobrepeso, hipertensión arterial, antecedentes personales o familiares de intolerancia glucídica u otros factores clínicos asociados a resistencia a la acción insulínica. El CV medio intra-individual observado en esta población «normo-sensible» fue del 14,4%. Más recientemente, G. M. Steil y col.³¹ obtuvieron resultados similares (CV medio = $20,2 \pm 3,2\%$) en 11 hombres sanos con variado índice de masa corporal.

Los factores que justifican el reemplazo de la tolbutamida por insulina durante la ejecución del MM son, por un lado, la incapacidad de la tolbutamida de producir una suficiente elevación de los niveles plasmáticos de insulina (requerimiento metodológico del MM) en sujetos con severa insulino resistencia y deterioro de la función insulino-secreatoria del páncreas¹⁹⁻³² por otro, la dificultad que existe para disponer de tolbutamida para uso IV. En el presente estudio fue investigada la reproducibilidad de la determinación de SI a través del método del MMin, parámetro no documentado previamente. El CV medio obtenido fue de $20,9 \pm 13,9\%$ y la correlación entre procedimientos sucesivos fue de $r = 0,87$. El amplio rango observado de SI revela la marcada heterogeneidad en sensibilidad insulínica de la población incluida en el presente estudio, circunstancia que permitió verificar la similitud de la reproducibilidad del MMin en ambos extremos de valores de SAI *in vivo*. Estos resultados pueden

ser de utilidad para el cálculo del tamaño de la muestra en futuras investigaciones donde se utilice el MMin, así como para una prudente interpretación de los cambios observados en SI en el paciente individual.

El segundo objetivo de la presente investigación ha sido comparar la SAI *in vivo* determinada a través del BBD con la obtenida con el uso del MMin. Los resultados de ambos métodos presentaron una correlación altamente significativa ($r = 0,89$; $p = 0,0002$) y con aceptable error standard de estimación. Además, la dosis de insulina empleada en la ejecución del BBD ($0,025$ U/kg) no provocó hipoglucemia sintomática (mayor seguridad del estudio) ni asintomática (menor probabilidad de desencadenar la producción de hormonas contrarreguladoras)²², hechos que implican una reducción del riesgo de complicaciones sin detrimento del valor informativo del procedimiento.

Los resultados del presente trabajo sugieren que el MMin tiene una adecuada reproducibilidad intra-sujeto y que el BBD constituye una medida aproximada de la SAI *in vivo*, cuando fuera necesaria la práctica de un procedimiento de rápida ejecución y menor complejidad y costo.

Agradecimientos: Agradecemos a las autoridades de Abbott Laboratories Argentina S.A. la provisión de los kits necesarios para las determinaciones de insulina sérica y a las autoridades de Craveri S.A.I.C. Especialidades medicinales por la provisión del programa Minimod. Deseamos expresar nuestro reconocimiento a la Lic. Elena Lascano y a los Dres. Enrique Laffaire y Jorge Rozlosnik por las útiles sugerencias para la elaboración del protocolo.

Summary

Repeatability of insulin sensitivity estimation using the Minimal Model and comparison with a modified short low-dose insulin tolerance test

Hyperinsulinemia and insulin-resistance are metabolic disturbances associated with obesity, essential hypertension, hypertriglyceridemia, glucose intolerance, overt non-insulin dependent diabetes mellitus, polymetabolic syndrome and atherosclerotic disease. The assessment of *in vivo* insulin sensitivity (SAI *in vivo*) changes achieved by life style modifications or drug interventions require a reproducible technique. To evaluate the

day-to-day intra-individual repeatability of SAI *in vivo*, we determined the variation in the SI index (calculated from the Minimal Model of Bergman modified by insulin or MMinS) in 11 subjects with a wide range of insulin-resistance. SI (first study) varied from 0.82 to $8.48 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}/\mu\text{U.mL}$ ($4.43 \pm 2.85 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}/\mu\text{U.mL}$ mean $\pm$ SD) and highly correlated with SI (second study) ($r = 0.89$; $p = 0.0002$). The average interday coefficient of variation was $20.9 \pm 13.9\%$ and was similar in subjects with low or high SI values. We also measured SAI *in vivo* by assessing the rate of serum glucose decline induced by human crystalline insulin 0.025 U/kg IV dose after a 12-14 hours fasting period (a modified Bonora's method or BBD) in 11 subjects. No subject presented biochemical or symptomatic hypoglycemia. SAI *in vivo* values determined by BBD varied from 21 a $234 \mu\text{mol/mL/min}$ ($134 \pm 64.8 \mu\text{mol/mL/min}$, mean $\pm$ SD). We found a highly significant correlation between SI values obtained from MMinS and SAI *in vivo* assessed by the BBD ($r = 0.89$, $p = 0.0002$).

Our results suggest that the MMinS is a fairly reproducible procedure and that a BBD is an acceptable option to quantify SAI *in vivo*, mainly when a fast-execution practice is necessary or cost restrictions are required.

Bibliografía

- Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-22.
- Haffner SM, Valdez RA, Mitchell BD, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-22.
- Fontbonne A, Charles M, Thibault N, et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart mortality in a healthy population: The Paris prospective study, 15-years follow-up. *Diabetologia* 1991; 34: 356-1.
- Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1984; 289: 1257-60.
- McKeigue PM, Ferrie JE, Pierpoint T, et al. Association of early-onset coronary heart disease in South Asian men with glucose intolerance and hyperinsulinemia. *Circulation* 1993; 87: 152-60.
- Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-8.
- Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: Role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J* 1991; 121: 1283-7.
- Reaven GM. Non insulin dependent diabetes mellitus, abnormal lipoprotein metabolism, and atherosclerosis. *Metabolism* 1987; 36: 1-8.
- Sagie A, Larson MG and Levy D. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Engl J Med* 1993; 329: 1912-7.
- Tallis GM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *J Cardiovasc Risk* 1994; 1: 202-11.
- Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979; 2: 154-60.
- Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J med* 1989; 320: 702-6.
- Fe Fronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
- Laasko M, Sarund H, Salonen R, et al. Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arterioscl Thromb* 1991; 11: 1068-76.
- Laws A, Reaven G. Insulin resistance and risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol Metabolism* 1993; 7: 1063-73.
- Bergman RN, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. Measurement of insulin sensitivity and β -cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* 1981; 68: 1456-67.
- Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity *in vivo*. *Endocr Rev* 1985; 1: 45-86.
- Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, et al. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979; 236: E667-7.
- Finegood D, Hramiak IM, Dupre J. A modified protocol for estimation of insulin sensitivity with the minimal model of glucose kinetics in patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 7: 1538-40.
- Welch S, Gebhart SSP, Bergman RN, et al. Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetes subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1508-18.
- Saad MF, Anderson RL, Laws A, et al. A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. *Diabetes* 1994; 43: 1114-21.
- Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, et al. Estimates of *in vivo* insulin action in man: Comparison of insulin tolerance test with euglycemic and hyper-glycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 374-8.
- Gelding SV, Robinson S, Lowe R, et al. Validation of the dose short insulin tolerance test for evaluation of insulin sensitivity. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 611-15.
- Beard JC, Bergman RN, Ward WK, et al. The insulin

- sensitivity index in nondiabetic man. Correlation between clamp-derived and IVGTT-derived values. *Diabetes* 1986; 35: 362-9.
25. Bergman RN, Prager R, Volund A. et al. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987; 79: 790-800.
 26. Finegood DT, Pacini G, Bergman RN. The insulin sensitivity index. Correlation in dogs between values determined from the intravenous glucose tolerance test and the euglycemic glucose clamp. *Diabetes* 1984; 33: 362-8.
 27. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both pressure and metabolic risk factors. *J Intern Med* 1991; 229: 181-7.
 28. Mayer EJ, Burchfiel CM, Eckel RH, et al. The role of insulin and body fat in associations of physical activity with lipids and lipoproteins in a biethnic population. *Arterioscl Thomb* 1991; 11: 973-9.
 29. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868-73.
 30. Ferrari P, Alleman Y, Shaw S, et al. Reproducibility of sensitivity measured by the minimal model method. *Diabetologia* 1991; 34: 527-30.
 31. Steil G, Murray J, Bergman RN, et al. Repeatability of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model. *Diabetes* 1994; 43: 1365-71.
 32. Yang YJ, Youn JH, Bergman RN. Modified protocols improve insulin sensitivity estimation using the minimal model. *Am J Physiol* 1987; 253: E595-602.

LA PORTADA

Angel Della Valle (1852-1903): **Jueces de la Carrera**. Oleo sobre tela 37 x 48 cm.
Cortesía del Museo Nacional de Bella Artes, Buenos Aires.

Para datos biográficos del autor, ver *Medicina (Buenos Aires)* 1993; 53 (Supl II): 136.