

Síndrome metabólico en pacientes con cardiopatía isquémica. Resultados obtenidos con la utilización de diferentes criterios

Antonio Hernández Mijares^{a,b}, Concepción Riera Fortuny^{a,c}, María L. Martínez Triguero^d, Carlos Morillas Ariño^{a,b}, Pilar Cubells Cascales^a y María Morales Suárez-Varela^e

^aSección de Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

^bDepartamento de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia.

^cCentro de Salud Xirivella. Valencia.

^dServicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

^eDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Valencia. Valencia. España.

Carecemos de un criterio único para definir el síndrome metabólico, considerado como aglutinador del riesgo cardiovascular. Con objeto de comparar su prevalencia en pacientes con cardiopatía isquémica, utilizando los criterios del Grupo Europeo de Resistencia a la Insulina y los del National Cholesterol Education Program, se diseñó un estudio observacional, transversal, de los factores integrantes del síndrome metabólico en pacientes con cardiopatía isquémica.

Se estudió a 169 pacientes (129 varones y 40 mujeres) con edades entre 35 y 79 años. La prevalencia del síndrome metabólico con los criterios del grupo europeo fue del 43,7% y con los del grupo americano, del 40,8% (sin diferencias significativas). La prevalencia del síndrome metabólico entre pacientes con cardiopatía isquémica es elevada. Los criterios diagnósticos utilizados son similares y sin diferencias significativas entre ellos, aunque la concordancia diagnóstica fue del 50%.

Palabras clave: Factores de riesgo. Diabetes mellitus. Obesidad. Hipertensión arterial sistémica. Hiperlipoproteinemia.

Metabolic Syndrome in Patients With Coronary Heart Disease. Results of Using Different Diagnostic Criteria

A unified definition of metabolic syndrome, considered a common feature of cardiovascular risk, is lacking. The aim of this study was to compare the prevalence of this syndrome in patients with ischemic heart disease using two diagnostic criteria: the European Group of Resistance to Insulin and the National Cholesterol Education Program. We designed an observational, cross-sectional study of the factors that make up metabolic syndrome in subjects diagnosed with coronary heart disease.

A total of 169 patients aged 35 to 79 years were studied (129 men and 40 women). With the European group criterion the percentage of patients with metabolic syndrome was 43.7%, whereas the American group criterion yielded a prevalence of 40.8% (no significant difference). The prevalence of metabolic syndrome among patients with ischemic heart disease is high. The diagnostic criteria used are similar and do not differ significantly, although diagnostic concordance was only 50%.

Key words: Risk factors. Diabetes mellitus. Obesity. Systemic hypertension. Hyperlipoproteinemia.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. A. Hernández Mijares.
Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset.
Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. España.
Correo electrónico: hernandez_antmij@gva.es

Recibido el 26 de noviembre de 2003.
Aceptado para su publicación el 14 de abril de 2004.

INTRODUCCIÓN

Conocemos como síndrome metabólico (SM) la asociación de una serie de alteraciones entre las que destaca la resistencia a la insulina con hiperinsulinismo compensador¹, además de la intolerancia hidrocabonada o la diabetes mellitus, la dislipemia, la obesidad de predominio central, la hipertensión arterial, la hiperuricemia, las alteraciones de la fibrinólisis y la disfunción endotelial². Todos estos procesos, de for-

ma simultánea o secuencial, se asocian y potencian el desarrollo del proceso arteriosclerótico.

En la actualidad no disponemos de un criterio único para definir este síndrome y hay diferentes propuestas, entre las que destacamos los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los del European Group for the Study of the Resistance to the Insulin (EGIR)³. En ambos se considera la presencia de resistencia a la insulina e hiperglucemia, en asociación con 2 o más de los siguientes factores: hipertensión arterial, dislipemia y obesidad; en los criterios de la OMS se considera, además, la presencia de microalbuminuria. Más recientemente han sido incluidos los criterios de The Third Report National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII)⁴, en el que se acepta la presencia de SM si se presentan al menos 3 de las siguientes manifestaciones: obesidad abdominal (basada en el diámetro de la cintura), dislipemia, hipertensión arterial e hiperglucemia. A diferencia de las anteriores, esta definición se acerca a la práctica clínica habitual, al prescindir de la determinación de los valores de insulina y del cálculo de la resistencia a esta hormona.

Como objetivos de este trabajo, nos planteamos calcular la prevalencia del SM en pacientes con cardiopatía isquémica establecida, utilizando los criterios del EGIR y los del NCEP-ATPIII. Hemos evaluado la concordancia diagnóstica entre ambos criterios.

PACIENTES Y MÉTODO

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, transversal, de los factores de riesgo cardiovascular integrantes del SM en una población adulta de ambos sexos, constituida por pacientes que habían sufrido al menos 1 episodio de infarto agudo de miocardio (documentado con clínica, movimiento enzimático y cambios en el electrocardiograma [ECG]) o angina de pecho (también do-

cumentada con clínica compatible, ECG y prueba de esfuerzo). Los criterios diagnósticos del SM para el EGIR y para el NCEP-ATPIII se expresan en la tabla 1.

Protocolo de trabajo

En el centro de salud se seleccionó, de forma consecutiva durante 1 año, a los pacientes que reunían las características indicadas. Se excluyó a los sujetos en los que el tiempo transcurrido entre el episodio de cardiopatía isquémica y su participación en el estudio era inferior a 3 meses, así como los pacientes de los que no se disponía de la documentación clínica suficiente.

Se informó a cada paciente de las características y los objetivos del estudio, y tras su aceptación se procedió a realizar una anamnesis (antecedentes personales y familiares, tratamiento seguido) y la recogida de datos antropométricos (peso, talla, índice de masa corporal [IMC], medidas de cintura y cadera). La presión arterial fue determinada tras un período de reposo de unos 10 min en decúbito supino. La extracción de sangre se realizó, durante la siguiente semana, tras un ayuno nocturno de 12 h. El plasma se separó inmediatamente (3.000 rpm durante 10 min, a 4 °C). Las muestras fueron procesadas de manera inmediata o en los siguientes 10 días, y se conservaron a -20 °C.

Determinaciones

El colesterol total y los triglicéridos fueron determinados por métodos enzimáticos (autoanalizador Roche/Hitachi 747)⁵. El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se valoró por precipitación con dextrano-sulfato- Cl_2Mg ⁶. El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se calculó mediante la fórmula de Friedewald⁷ (cuando los triglicéridos fueran < 400 mg/dl). Las apolipoproteína B (apo B) y apolipoproteína A-I (apo A-I) fueron determinadas por inmunonefelometría⁸; la glucosa, por mé-

TABLA 1. Criterios utilizados para el diagnóstico de síndrome metabólico

OMS	EGIR	NCEP-ATPIII
IG/DM o RI, con 2 o más de: Microalbuminuria* Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg TG ≥ 150 mg/dl y/o HDL: varones < 35 mg/dl mujeres < 39 mg/dl	Insulina > p75, con 2 o más de: Glucemia basal ≥ 110 mg/dl Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg TG ≥ 180 mg/dl y/o HDL < 40 mg/dl	3 o más de: Glucemia basal ≥ 110 mg/dl Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg TG ≥ 150 mg/dl HDL: varones < 40 mg/dl mujeres < 50 mg/dl
Obesidad central IMC ≥ 30 con índice cintura/cadera: varones > 0,9 mujeres > 0,8	Obesidad central Cintura varones ≥ 94 cm Cintura mujeres ≥ 80 cm	Obesidad central Cintura varones ≥ 102 cm Cintura mujeres ≥ 88 cm

DM: diabetes mellitus; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IG: intolerancia a la glucosa; IMC: índice de masa corporal; RI: resistencia a la insulina; TG: triglicéridos. *Albuminuria ≥ 20 mg/min o cociente albúmina/creatinina > 30 mg/g.

todo enzimático, y la insulina, por inmunoquimioluminiscencia (analizador Immulite). El Homeostasis Model Assessment (HOMA), considerado como un índice indirecto de resistencia a la insulina, se calculó según la fórmula descrita por Matthews et al⁹. Para definir el hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina, utilizamos los percentiles 75 de la insulina (12,75 μ U/ml) y HOMA (3,03) previamente establecidos¹⁰.

Análisis estadístico

La selección de la muestra se llevó a cabo mediante un muestreo consecutivo no probabilístico¹¹. En el análisis descriptivo, tras comprobar la distribución normal mediante el método de Kolmogorov-Smirnov, se utilizaron el valor de la media, la desviación estándar (DE) y el intervalo de confianza (IC) del 95%. Para comparar los valores obtenidos entre varones y mujeres, se utilizaron, en el caso de variables paramétricas, las diferencias de medias (test de la t de Student), y para las variables no paramétricas, la prueba de la U de Mann-Whitney. Para la comparación de proporciones, se utilizó la prueba de la χ^2 . Para el estudio de la concordancia entre los 2 criterios de definición de SM, se utilizó el test de la kappa al 95% de intervalo de confianza. Se valoró la significación estadística del 95%.

RESULTADOS

Se ha estudiado a un total de 169 pacientes que presentaron antecedentes personales de cardiopatía isquémica

(129 varones y 40 mujeres), entre 35 y 79 años, cuyas características se expresan en la tabla 2. Encontramos diferencias significativas entre varones y mujeres en el IMC y el índice cintura/cadera. En el perfil lipídico, encontramos aumentos significativos en las mujeres respecto a los varones del cHDL y la apo A-I. Finalmente, observamos cifras más elevadas de insulina y HOMA en mujeres que en varones.

Se observó hiperinsulinismo en 63 sujetos y resistencia a la insulina en 80. Según los criterios del EGIR, encontramos SM en 74 sujetos, y según los criterios NCEP-ATPIII, en 69 sujetos. En la tabla 3 se expresan estos resultados. En la tabla 4 se expone la clasificación como SM de los pacientes con cardiopatía isquémica por los métodos EGIR y NCEP-ATPIII, con sólo un 50% de concordancia diagnóstica.

Los factores de riesgo cardiovascular detectados en los pacientes con cardiopatía isquémica fueron los siguientes: hipertensión arterial (67%), tabaquismo (64,8%), dislipemia (64%), diabetes mellitus (43%), obesidad (36,7%), distribución central de la grasa (39,4%) y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (16,7%).

DISCUSIÓN

En este estudio hemos encontrado que los pacientes con cardiopatía isquémica establecida presentan en un elevado porcentaje obesidad y, a pesar de las medidas terapéuticas, cifras de cLDL superiores a las aceptadas en la prevención secundaria. Hay un porcentaje exce-

TABLA 2. Características generales del grupo de pacientes con cardiopatía isquémica

	Pacientes con cardiopatía isquémica		
	Varones	Mujeres	Total
Pacientes (n)	129	40	169
Edad (años)	60,43 $\pm$ 7,52	62,15 $\pm$ 9,57	61,27 $\pm$ 8,05
Presión arterial sistólica (mmHg)	136,57 $\pm$ 18,33	141,63 $\pm$ 17,66	137,78 $\pm$ 18,20
Presión arterial diastólica (mmHg)	79,06 $\pm$ 10,36	80,87 $\pm$ 12,08	79,49 $\pm$ 10,79
Fumadores/ex fumadores	28/79	3/3	31/82
Total fumadores, n (%)	107 (82,94)	6 (6,66)	73 (43,19)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,69 $\pm$ 4,01	32,85 $\pm$ 5,76*	29,67 $\pm$ 4,89
Cintura (cm)	100,94 $\pm$ 10,84	102,13 $\pm$ 14,23	101,22 $\pm$ 11,69
Índice cintura/cadera	0,97 $\pm$ 0,04	0,90 $\pm$ 0,06*	0,95 $\pm$ 0,05
Colesterol total (mg/dl)	199,64 $\pm$ 38,89	204,73 $\pm$ 42,92	200,84 $\pm$ 38,33
Triglicéridos (mg/dl)	141,41 $\pm$ 94,38	152,40 $\pm$ 90,98	144,01 $\pm$ 93,43
cHDL (mg/dl)	42,01 $\pm$ 9,98	50,55 $\pm$ 12,32*	44,03 $\pm$ 11,15
cLDL (mg/dl)	128,92 $\pm$ 34,67	123,60 $\pm$ 36,68	127,65 $\pm$ 35,12
apo B100 (mg/dl)	118,18 $\pm$ 27,10	116,06 $\pm$ 26,22	117,69 $\pm$ 26,83
apo A-I (mg/dl)	134,57 $\pm$ 19,19	150,60 $\pm$ 25,31*	138,39 $\pm$ 21,83
Glucemia basal (mg/dl)	130,30 $\pm$ 48,27	138,28 $\pm$ 67,77	132,24 $\pm$ 52,35
Insulinemia basal (μ U/ml)	12,69 $\pm$ 10,89	18,97 $\pm$ 16,85*	14,19 $\pm$ 12,78
HOMA	4,15 $\pm$ 5,15	7,00 $\pm$ 9,71*	4,83 $\pm$ 6,60

Los valores de los parámetros cuantitativos están expresados como media $\pm$ desviación estándar. *p < 0,05, entre hombres y mujeres. apo A-I: apolipoproteína A-I; apo B100: apolipoproteína B100; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HOMA: Homeostasis Model Assessment.

TABLA 3. Prevalencia de hiperinsulinismo, resistencia a la insulina y síndrome metabólico en los pacientes con cardiopatía isquémica, según los criterios de EGIR y NCEP-ATPIII (n = 169)

Hiperinsulinismo (insulina > 12,7 mU/ml)			Resistencia a la insulina (HOMA > 3,03)			Síndrome metabólico EGIR			Síndrome metabólico NCEP-ATPIII		
n	%	IC del 95%	n	%	IC del 95%	n	%	IC del 95%	n	%	IC del 95%
63	38,65	31,22-46,61	80	47,33	39,66-55,13	74	43,78	36,24-51,61	69	40,82	33,34-48,64

IC del 95%: intervalo de confianza del 95%. La diferencias entre la proporción de EGIR frente a ATPIII no resultaron estadísticamente significativas ($p = 0,581$); $\kappa = 0,503$ ($p = 0,001$).

TABLA 4. Análisis de la concordancia diagnóstica entre los criterios diagnósticos EGIR y NCEP-ATPIII de síndrome metabólico, en pacientes con cardiopatía isquémica

		ATPIII	
		SM	Sin SM
EGIR	SM	51	23
	Sin SM	18	77

SM: síndrome metabólico. $\kappa = 0,503$.

sivo de fumadores, además de valores elevados de glucemia e insulinemia, expresión de la resistencia a la insulina¹². Por otra parte, comprobamos unos aceptables valores de presión arterial y del resto de las fracciones lipídicas. Estos datos nos acercan a la situación real de la prevención secundaria en nuestro medio^{13,14}.

Destacamos el incremento de peso en mujeres con cardiopatía isquémica en comparación con el de los varones iguales edad y enfermedad; además, las mujeres presentan una tendencia a la distribución androide (central) de la grasa, con un valor medio del perímetro de la cintura mayor incluso que el de los varones y muy superior al valor límite indicado en las definiciones de SM utilizadas. Esta circunstancia probablemente sea el origen de los elevados valores de insulina y de la resistencia a esta hormona entre las mujeres. Comprobamos también el conocido incremento del cHDL y de la apo A-I en mujeres, a pesar de la edad de éstas en nuestra serie.

El estado de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo se ha asociado a mayor riesgo cardiovascular¹⁵⁻¹⁸. Se ha considerado que hay hiperinsulinismo ante valores de insulina basal comprendidos entre 12 y 20 $\mu\text{U}/\text{m}^{19,20}$; en nuestro estudio hemos considerado el valor de insulina > 12,7 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (percentil 75)¹⁰ y hemos encontrado una proporción de hiperinsulinismo del 38,6%. Estos resultados apuntan hacia la relación establecida entre hiperinsulinismo y enfermedad coronaria en diferentes comunidades^{21,22}.

La evaluación de la resistencia a la insulina mediante el método HOMA ha permitido establecer la preva-

lencia de este parámetro en amplios grupos de población, ya que mantiene una buena correlación con el método de la pinza euglucémica²³, considerado el método de referencia para el estudio de la resistencia a la insulina. Estos datos concuerdan con los descritos en la bibliografía, en el sentido de relacionar esta medida de resistencia a la insulina y el riesgo cardiovascular^{24,25}.

Cuando evaluamos la prevalencia de SM siguiendo los criterios del EGIR, encontramos una prevalencia del 43,78% para la población con cardiopatía isquémica, más de 4 veces superior a los datos referidos con estos mismos criterios para la población general española, que la sitúan en el 15,5%⁵. Estos datos apuntan hacia una clara relación entre la cardiopatía isquémica y la presencia de SM, y ponen de manifiesto la situación de riesgo en la que permanecen estos pacientes a pesar del tratamiento aplicado.

Si utilizamos para el diagnóstico de SM los criterios del NCEP-ATPIII, comprobamos una prevalencia del 40,82%, un 3% inferior a los datos obtenidos con los criterios del grupo europeo, pero sin diferencias significativas entre ambos. Sin embargo, cuando estudiamos la concordancia diagnóstica, sólo identificamos con SM por ambos criterios al 50% de los pacientes. Esta falta de concordancia podría estar en relación con la terapia farmacológica, o incluso la respuesta de estos pacientes a los diferentes fármacos utilizados. Creemos conveniente la realización de futuros estudios para conocer esta diferencia en la concordancia diagnóstica entre los distintos individuos, mientras que no se aprecian diferencias al considerarlos como grupo.

La ventaja de los criterios diagnósticos del grupo americano reside en que facilitan enormemente el diagnóstico para el clínico, ya que hacen innecesaria la determinación de la insulina, no siempre disponible en la asistencia sanitaria habitual, y limitan las pruebas a unas simples medidas antropométricas y determinaciones analíticas sencillas, al alcance de cualquier nivel asistencial. Sin embargo, como hemos comprobado, esto limita su utilidad diagnóstica en un paciente concreto.

Podríamos considerar que la elevada prevalencia de SM estaría matizada por la alta edad media de la po-

blación estudiada, pues es conocido el incremento de la prevalencia del síndrome a medida que aumenta la edad de la población. Sin embargo, no se planteó ningún criterio de exclusión por la edad, por lo que estos pacientes representan la edad real de los enfermos con cardiopatía isquémica.

En conclusión, los pacientes con cardiopatía isquémica establecida estudiados no alcanzan todos los objetivos aceptados en la prevención secundaria, especialmente el sobrepeso y las cifras de cLDL. La elevada prevalencia de SM encontrada en pacientes con cardiopatía isquémica es similar con los 2 métodos utilizados. Estos hallazgos permiten realizar con facilidad el diagnóstico de este síndrome en la práctica clínica habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
2. Kohler HP. Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Med Wkly* 2000;132:241-52.
3. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28:364-76.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
5. Bachorik PS. Measurement of total cholesterol, HDL-cholesterol, and LDL-cholesterol. *Clin Lab Med* 1989;9:61-72.
6. Finley PR, Schiffman RB, Williams RJ, Licht DA. Cholesterol in high-density lipoprotein: use of Mg²⁺/dextran sulfate in its enzymic measurement. *Clin Chem* 1978;24:931-3.
7. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
8. Maciejko JJ, Levinson SS, Markyvech L, Smith MP, Blevins RD. New assay of apolipoproteins A-I and B by rate nephelometry evaluated. *Clin Chem* 1987;33:2065-9.
9. 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 resistance concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
10. Hernández Mijares A, Riera Fortuny C, Solá Izquierdo E, Oliver MJ, Martínez Triguero ML, Morillas Ariño C, et al. Prevalencia del SM en pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc)* 2003;121:204-8.
11. Silva LC. Muestreo para investigación en ciencias de la salud. Madrid: Díaz de Santos, 1993.
12. Bueno H. Prevención y tratamiento de la cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:975-86.
13. López-Minguez JR, Fuentes ME, Doblado M, Merchán A, Martínez A, González RE, et al. Papel pronóstico de la hipertensión arterial y de la diabetes mellitus en los pacientes con angina inestable tratados con *stents* coronarios. *Rev Esp Cardiol* 2003;56: 987-94.
14. Gutiérrez Fuentes JA, Gómez-Jerique J, Gómez de la Cámara A, Ángel Rubio M, García Hernández A, Aristegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España. Descripción de la evolución del perfil de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000;115:738-9.
15. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 1997;20:935-42.
16. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men. The 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 1998;98:398-04.
17. Ruige JB, Assendelft JJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease. A meta-analysis. *Circulation* 1998;97:996-1001.
18. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:528-38.
19. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991;34:356-61.
20. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglia E, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla Factory Revisted. *Metabolism* 1999;48:989-94.
21. Chien KL, Lee YT, Sung FC, Hsu HC, Su TC, Lin RS. Hyperinsulinemia and related atherosclerotic risk factors in the population at cardiovascular risk: a community-based study. *Clin Chem* 1999;45:838-46.
22. Sheu WH, Jeng CY, Young MS, Le WJ, Chen YT. Coronary artery disease risk predicted by insulin resistance, plasma lipids, and hypertension in people without diabetes. *Am J Med Sci* 2000;319:84-8.
23. 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.
24. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio heart study. *Diabetes Care* 2002;25:177-84.
25. Hedblad B, Nilsson P, Engström G, Berglund G, Janzon L. Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. *Diabet Med* 2002;19:470-5.