

Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile

María Luisa Garmendia¹, Lydia Lera^{2a}, Hugo Sánchez², Ricardo Uauy², Cecilia Albala².

Homeostasis model assessment (HOMA) values in Chilean elderly subjects

Background: The homeostasis assessment model for insulin resistance (HOMA-IR) estimates insulin resistance using basal insulin and glucose values and has a good concordance with values obtained with the euglycemic clamp. However it has a high variability that depends on environmental, genetic and physiologic factors. Therefore it is imperative to establish normal HOMA values in different populations. **Aim:** To report HOMA-IR values in Chilean elderly subjects and to determine the best cutoff point to diagnose insulin resistance. **Material and methods:** Cross sectional study of 1003 subjects older than 60 years of whom 803 (71% women) did not have diabetes. In 154 subjects, an oral glucose tolerance test was also performed. Insulin resistance (IR) was defined as the HOMA value corresponding to percentile 75 of subjects without over or underweight. The behavior of HOMA-IR in metabolic syndrome was studied and receiver operating curves (ROC) were calculated, using glucose intolerance defined as a blood glucose over 140 mg/dl and hyperinsulinemia, defined as a serum insulin over 60 μ U/ml, two hours after the glucose load. **Results:** Median HOMA-IR values were 1.7. Percentile 75 in subjects without obesity or underweight was 2.57. The area under the ROC curve, when comparing HOMA-IR with glucose intolerance and hyperinsulinemia, was 0.8 (95% confidence values 0.72-0.87), with HOMA-IR values ranging from 2.04 to 2.33. **Conclusions:** HOMA-IR is a useful method to determine insulin resistance in epidemiological studies. The HOMA-IR cutoff point for insulin resistance defined in this population was 2.6 (Rev Méd Chile 2009; 137: 1409-16). **(Key words:** Aged, Diabetes mellitus, Hyperinsulinism, Insulin resistance)

Recibido el 13 de marzo, 2009. Aceptado el 20 de septiembre, 2009.

Trabajo financiado por Proyecto Fondecyt # 1080589.

¹Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile.

²Instituto de Nutrición y Tecnología en Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago de Chile.

^aDoctor en Ciencias Matemáticas

Correspondencia a: Dra. Cecilia Albala. Unidad de Salud Pública y Nutrición, Laboratorio de Epidemiología Nutricional y Genética, Instituto de Nutrición y Tecnología en Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Avda. El Líbano 5524, Casilla 138-11, Santiago, Chile. Fax: 56-2-2214030. E mail: calbala@uchile.cl

La resistencia a la insulina (RI) se define como una reducida respuesta fisiológica de los tejidos a la acción de la insulina, particularmente a nivel del tejido muscular y adiposo, con una consecuente hiperinsulinemia compensatoria, que inicialmente mantiene los niveles plasmáticos de glucosa dentro de rangos normales. Se trata de un importante factor de riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, por lo cual su determinación ha adquirido gran importancia a nivel poblacional^{1,2}. El tema adquiere especial relevancia en los adultos mayores, ya que la disminución de la secreción de insulina unida a una menor respuesta fisiológica de los tejidos, al aumento de la adiposidad abdominal, la inactividad física y la pérdida de masa muscular que se producen como parte del proceso de envejecimiento, favorecen la aparición de RI³.

El *clamp* euglicémico es considerado el estándar de oro de los métodos de laboratorio para la confirmación diagnóstica de la RI, pero por tratarse de una técnica compleja e invasiva, no es apta para su aplicación a nivel poblacional⁴. El Modelo de Determinación de la Homeostasis (HOMA-IR), desarrollado por Matthews en 1985 estima la homeostasis basal mediante las concentraciones en ayunas de la glucosa y la insulina y ha demostrado ser un buen equivalente de las mediciones de RI frente a pruebas como el *clamp* euglicémico, el *clamp* hiperglicémico o el modelo mínimo, en diferentes grupos de edad e incluso en pacientes diabéticos en tratamiento⁵⁻⁹. Es, por lo tanto, una alternativa no invasiva, rápida, de bajo costo, y confiable para estimar la RI, permitiendo su aplicación en estudios epidemiológicos a gran escala. Sin embargo, existen factores fisiológicos, genéticos y ambientales que pueden producir alta variabilidad de los valores de HOMA entre las poblaciones¹⁰, por lo que, para determinar el riesgo asociado a esta condición, es necesario establecer los valores «normales» de HOMA-IR o validar aquellos previamente establecidos para diferentes poblaciones.

Para establecer puntos de corte de RI se han utilizado diferentes criterios, dentro de los cuales los más utilizados se basan en distribuciones poblacionales de grupos específicos, utilizando los valores mayores o iguales al percentil 75 de individuos sin diabetes, como una medida sustituta de RI¹¹. También se ha utilizado como punto de corte el límite inferior del quintil superior de la distribución en sujetos normales (sin sobrepeso ni obesidad)¹² o

sobre el percentil 90 en sujetos no obesos con tolerancia a la glucosa normal¹³. En Chile, un estudio en 120 individuos aparentemente sanos entre 19 y 40 años, encontró que los valores de HOMA-IR fluctuaron entre 0,5 y 3,0, definiendo un punto de corte para RI basándose en el promedio más una desviación estándar, esto es, 2,53¹⁴.

A pesar del amplio uso del HOMA-IR a nivel poblacional como indicador de RI, existe escasa información respecto a los puntos de corte específicos para la población de adultos mayores. El objetivo de este estudio fue describir la distribución de HOMA-IR en una muestra grande de adultos mayores chilenos y determinar en esta población el mejor valor de referencia para resistencia a la insulina.

MATERIAL Y MÉTODO

A través de un estudio transversal se estudiaron 1.003 adultos mayores de 60 años, evaluados en el proyecto Fondecyt 1080589 y participantes de los estudios CENEX¹⁵ (n =491), SABE¹⁶ (n =391) y pacientes afiliados a seguros privados de salud, ISAPRE (n =121). Tras aceptar su participación a través de la firma de un consentimiento informado, los participantes fueron estudiados en relación a sus características sociodemográficas, indicadores antropométricos e indicadores biológicos. Se excluyeron 200 sujetos con diagnóstico previo de diabetes, descartada por autorreporte de diagnóstico o tratamiento de diabetes así como aquellos que presentaron una glicemia en ayunas superior a 125 mg/dL. El peso fue registrado en una balanza de plataforma SECA (Madison, WI, U.S.A.) graduada a 0,1 kg y la talla fue medida con precisión de 0,5 cm utilizando estadiómetro adosado a la balanza, con el sujeto descalzo. La circunferencia de cintura (CC) fue medida con el sujeto de pie, inmediatamente por encima de la cresta ilíaca, con una huincha SECA *ad-hoc* y medida en centímetros. La presión arterial se midió dos veces con esfigmomanómetro de aire con el paciente sentado, con intervalo de 5 min previo un reposo en silla durante 10 min. El valor promedio de estas determinaciones se utilizó para los análisis. Se tomó una muestra de 10 ml de sangre en la mañana tras 12 h de ayuno, donde se midieron los niveles de glucosa, insulina y lípidos plasmáticos (colesterol total, triglicéridos y HDL-colesterol). La glicemia fue medida por la técnica glucosa-oxidasa y

la insulinemia fue determinada por medio de radioinmunoensayo (Coat A Count Insulin; DPC, Los Angeles, CA); precisión del ensayo: coeficiente variación <10% a concentración de 16 uIU/mL; reactividad cruzada con proinsulina: 32%). Se calculó HOMA-IR a través de la fórmula⁵: (insulinemia ayunas (uIU/ml)*glicemia ayunas (mg/dL))/405.

Todas las personas menores de 80 años y no diabéticas de las cohortes SABE (n =278) e ISAPRE (n =76) fueron invitadas a una segunda cita para efectuar una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO), con mediciones de glucosa e insulina antes y 2 h después de la ingestión de 75 g de glucosa, la cual se realizó en 154 que aceptaron participar (102 de SABE y 52 de ISAPRE). Se definió glicemia en ayuno alterada a valores de 100 a 125 mg/dL (Criterio ADA 2003) e intolerancia a la glucosa a valores de glicemia 2 h postcarga \geq 140 mg/dL (OMS 1999). En los 154 pacientes que fueron sometidos a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, se definieron como condiciones de resistencia insulínica los valores de insulinemia 2 h postcarga $>$ 60 uIU/ml¹⁷ o la intolerancia a la glucosa postcarga.

El índice de masa corporal (IMC) fue calculado como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros y se categorizó de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en bajo peso (<18,50), rango normal (18,50-24,99), sobrepeso (25,00-29,99), obesidad (\geq 30,00)¹⁸.

La edad se categorizó en quinquenios y la CC se dicotomizó de acuerdo a criterio de riesgo en $>$ 88 cm en mujeres y $>$ 102 cm en hombres¹⁹. Se clasificó a los sujetos con o sin síndrome metabólico (SM) de acuerdo a los criterios de la NCEP/ATPIII¹⁹.

El plan de análisis incluyó frecuencias, promedios, medianas, percentiles, rangos intercuartílicos (RIC: percentil 25-percentil 75) e intervalos de confianza de 95% (IC 95%). Para determinar diferencias entre grupos se utilizó el test de Wilcoxon. El mejor punto de corte para HOMA-IR en adultos mayores chilenos se estableció de acuerdo a tres criterios: 1) estudio de su distribución percentilar, 2) aplicación de criterio de riesgo y 3) validación frente a un gold standard. De acuerdo al primer criterio, se definió como punto de corte para RI el valor correspondiente al percentil 75²⁰ de la distribución de HOMA en el grupo sin bajo peso ni obesidad. Para aplicar el segundo criterio, se examinaron los valores de HOMA-IR de acuerdo a valores de CC de riesgo y al número de componen-

tes de SM presentes. En tercer lugar, se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y área bajo la curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) de HOMA-IR frente a las condiciones de resistencia insulínica previamente definidas.

Se asumió un nivel de significación de 5%. Todos los análisis estadísticos se realizaron en el programa Stata 10.0 (Statacorp. 2003).

RESULTADOS

Las características sociodemográficas y antropométricas de la muestra de estudio, una vez extraídas las personas con diabetes se presentan en la Tabla 1 (n =803). El porcentaje de mujeres fue mayor al de hombres (71,2 vs 28,8%) con un promedio de edad de 69,2 años (rango 60,0-99,0) y similar en ambos grupos. El IMC y la CC fueron en promedio de 27,8 kg/m² (rango 16,3-43,1) y 99,8 cm (rango 66,0-156,4) en hombres y de 29,1 kg/m² (rango 15,4-44,3) y 94,5 cm (rango 64,1-137,0) en mujeres, respectivamente.

En el grupo de 154 personas con PTGO, la distribución por sexo fue similar a la del grupo total (72,7% mujeres, 27,3% hombres); el IMC y la CC fueron en promedio de 29,4 kg/m² (rango 21,5-37,7) y 102,8 cm (rango 82,0-122,0) en hombres y de 29,3 kg/m² (rango 20,0-40,2) y 90,6 cm (rango 64,5-113,0) en mujeres; el promedio de edad fue de 66,5 años (rango 60-73), el cual fue menor al del grupo total por razones de diseño.

Los resultados de los parámetros bioquímicos, metabólicos y funcionales estudiados se muestran en la Tabla 2. Las medianas de HOMA-IR fueron similares en ambos sexos, 1,7 (RIC 1,0-3,4) en hombres y 1,7 (RIC 1,0-3,3) en mujeres (p $>$ 0,05). Tampoco se encontró diferencias en los niveles de insulina y triglicéridos (p $<$ 0,05). Los valores de glicemia en ayunas y de presión arterial fueron significativamente más altos en hombres y el colesterol total y el colesterol HDL fueron más elevados en mujeres (p $<$ 0,05). Los porcentajes de glicemia en ayuno alterada fueron de 29,4% en hombres y 18,0% en mujeres.

Dado que HOMA-IR no mostró diferencias por sexo, se estudió su distribución en percentiles para la muestra total y según IMC (Tabla 3). Se encontraron valores de mediana de HOMA-IR más elevados en las personas con IMC \geq 30 con respecto al grupo de

Tabla 1. Descripción de la muestra estudiada

	Hombres (n =232) n (%)	Mujeres (n =571) n (%)
Edad (años)		
60-64,9	14 (6,1)	45 (7,9)
65-69,9	130 (56,3)	370 (64,7)
70-74,9	39 (16,9)	66 (11,5)
75-79,9	26 (11,3)	46 (8,0)
80 y más	22 (9,5)	45 (7,9)
Índice masa corporal (kg/m ²)		
<18,5	4 (1,7)	3 (0,5)
18,5-24,9	48 (20,9)	105 (18,5)
25-29,9	114 (49,6)	240 (42,2)
>30	64 (27,8)	221 (38,8)
Circunferencia de cintura (cm)		
<88/102	136 (58,9)	159 (28,2)
>88/102	95 (41,1)	405 (71,8)

Tabla 2. Parámetros bioquímicos, metabólicos y funcionales

	Hombres n =232 Mediana (p25-p75)	Mujeres n =571 Mediana (p25-p75)
Glicemia ayunas (mg/dL)	92,0 (81,0-101,0)	88,0 (79,0-96,0)
Insulina ayunas (µU/mL)	8,2 (4,4-14,4)	8,1 (4,7-14,6)
HOMA-IR	1,7 (1,0-3,4)	1,7 (1,0-3,3)
Colesterol total (mg/dL)	196,0 (177,0-224,0)	221,0 (194,5-246,0)
HDL colesterol (mg/dL)	39,0 (32,0-47,7)	47,0 (38,0-56,2)
Triglicéridos (mg/dL)	151,0 (109,0-215,0)	145,0 (107,0-193,0)
Presión arterial sistólica (mmHg)	140,0 (127,5-150,0)	130,0 (120,0-142,5)
Presión arterial diastólica (mmHg)	80,0 (75,0-90,0)	80,0 (70,0-83,5)

18,5-29,9 (p <0,001). En la muestra de personas sin bajo peso ni obesidad, el percentil 75 de HOMA-IR correspondió al valor 2,57, lo que de acuerdo al criterio de distribución en percentiles, establecería como RI a valores de HOMA-IR iguales o mayores a 2,6.

El SM se presentó en 50% de la muestra estudiada y al estudiar los niveles de HOMA-IR según esta variable (con y sin SM), se encontraron valores mediana de HOMA-IR de 2,1 (RIC 1,2-4,0) y 1,4 (RIC 0,8-2,7), respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p <0,001). La Figura 1 muestra los niveles de HOMA-IR en relación al número de criterios que componen el

SM. Se encontró un aumento progresivo de los valores mediana de HOMA en relación al número de criterios, siendo esta tendencia estadísticamente significativa (p <0,001). El análisis de la relación de HOMA-IR con CC de riesgo mostró valores significativamente mayores de HOMA para los sujetos con CC de riesgo, tanto en hombres (medianas 2,3 vs 1,5, p <0,001) como en mujeres (medianas 2,0 vs 1,3, p <0,001).

En los 154 pacientes en los que se realizó la PTGO, los porcentajes de intolerancia a la glucosa fueron 31,0% en hombres y 28,6% en mujeres, respectivamente. Por su parte, los valores de

Tabla 3. Distribución percentilar de HOMA-IR según índice de masa corporal

Percentiles	IMC (Kg/m ²)			Total
	<18,5	18,5-29,9	≥30	
p5	0,32	0,40	1,25	0,44
p10	0,32	0,52	1,25	0,55
p15	0,35	0,60	1,25	0,69
p20	0,41	0,72	1,25	0,84
p25	0,47	0,83	1,36	0,96
p30	0,48	0,93	1,46	1,10
p35	0,49	1,04	1,57	1,28
p40	0,51	1,20	1,68	1,41
p45	0,55	1,31	1,92	1,58
p50	0,58	1,41	2,16	1,70
p55	0,59	1,56	2,40	1,99
p60	0,60	1,70	2,64	2,25
p65	0,61	2,04	4,53	2,49
p70	0,64	2,33	6,42	2,85
p75	0,66	2,57	8,31	3,33
p80	1,27	3,12	10,20	4,04
p85	1,89	4,00	10,20	5,20
p90	2,20	6,10	10,20	7,01
p95	2,20	8,37	10,20	9,53

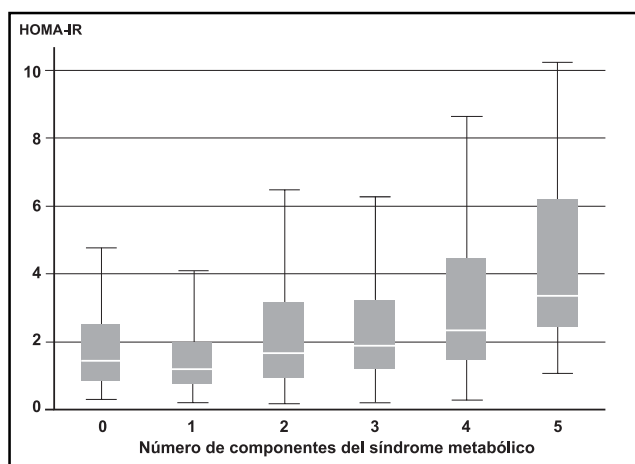


Figura 1. Valores de HOMA-IR según número de componentes de síndrome metabólico.

insulina postcarga >60 µU/ml estaban presentes en 44,6% de las mujeres y en 40,5% de los hombres.

La curva ROC construida con diferentes puntos de corte de HOMA-IR frente a hiperinsulinemia o intolerancia a la glucosa postcarga (Figura 2), mostró la mayor sensibilidad y especificidad para los valores de HOMA-IR correspondientes a los percentiles 65-70 (rango de 2,04 a 2,33) (Tabla 4). El área bajo la curva fue de 0,80 (IC 95% 0,72-0,87).

DISCUSIÓN

El modelo HOMA-IR ha sido ampliamente utilizado en estudios clínicos y epidemiológicos para la estimación de la resistencia insulínica. Este modelo asume que la glucosa en ayunas es regulada por la producción hepática de glucosa, la cual es insulino dependiente, y la insulina en ayunas es dependiente de la respuesta de las células beta a la glucosa²¹. HOMA asimismo

Tabla 4. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de HOMA-IR frente a condiciones de resistencia insulínica*

Punto de corte	Sensibilidad (%) IC 95%	Especificidad (%) IC 95%	Valor predictivo Positivo (%) IC 95%	Valor Predictivo Negativo (%) IC 95%
1,8	81,3 70,6-88,8	66,7 54,5-77,1	73,0 62,4-81,6	76,2 63,8-85,6
1,9	78,8 67,9-86,8	66,7 54,5-77,1	72,4 61,6-81,2	73,8 61,2-83,6
2,0	76,3 65,2-84,8	68,1 55,9-78,3	72,6 61,6-81,5	72,2 59,7-81,9
2,1	75,0 63,8-83,7	72,2 60,2-81,8	75,0 63,8-83,7	72,2 60,2-81,8
2,2	70,0 58,6-79,5	73,6 61,7-83,0	74,7 63,1-83,7	68,8 57,1-78,6
2,3	68,8 57,3-78,4	73,6 61,7-83,0	74,3 62,6-83,5	67,9 56,3-77,8
2,4	65,0 53,4-75,1	76,4 64,7-85,3	75,4 63,3-84,6	66,3 55,0-76,0
2,5	56,3 44,7-60,7	80,6 69,2-88,6	76,3 63,1-86,0	62,4 51,7-72,0
2,6	52,5 41,9-63,7	81,9 70,7-89,7	76,4 62,7-86,3	60,8 50,4-70,4

*Insulinemia 2 h postcarga >60 µU/ml o intolerancia a la glucosa postcarga.

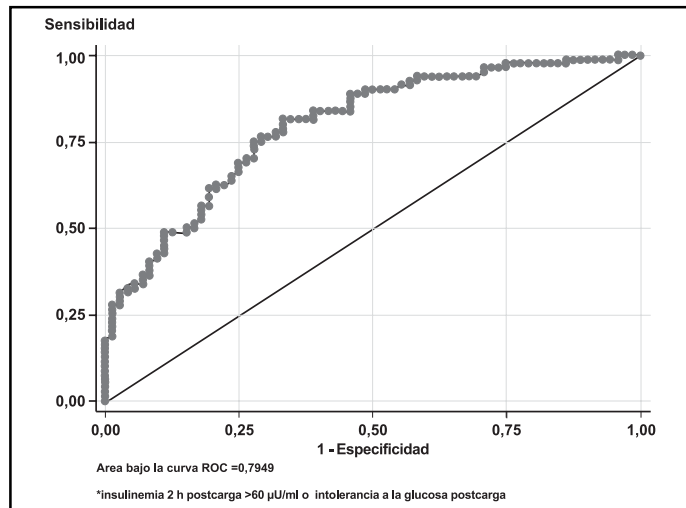


Figura 2. Curva ROC de HOMA-IR frente a condiciones de resistencia insulínica*.

supone que los niveles de insulina y glucosa basales reflejan la respuesta de la insulina a niveles elevados de glucosa. Dado que se ha demostrado que existe una gran variabilidad de los valores de HOMA entre las poblaciones, es importante establecer en primer lugar su distribución en grandes muestras de indivi-

duos con el mismo *background* genético y ambiental para poder validar el uso potencial de HOMA-IR en la práctica clínica y en estudios epidemiológicos²¹.

El presente estudio, efectuado en una muestra de adultos mayores chilenos, encontró un punto de corte para RI de 2,6, correspondiente al percentil 75

de los valores de HOMA-IR en individuos no diabéticos y sin bajo peso ni obesidad. Existe escasa evidencia respecto a puntos de corte específicos en adultos mayores. La mayoría de los estudios publicados son de muy bajo tamaño muestral y describen los niveles de HOMA-IR sin mostrar valores de referencia^{22,23}. El único estudio con mayor número de participantes fue realizado en Italia por Motta et al, que en una muestra de 1.549 adultos mayores con glicemia <100 mg/dL, establecieron 2,7 como valor de referencia para HOMA-IR, correspondiente al percentil 75 de la distribución²⁴. Este valor, superior a lo descrito para adultos, concuerda con la creciente frecuencia de diabetes tipo 2 y de RI a medida que aumenta la edad^{22,25}. El valor de referencia encontrado en nuestro estudio es similar al publicado por Motta²⁴ y superior al realizado en una muestra de población chilena adulta joven, que estableció 2,53 como valor referencial para RI¹⁴.

Nuestro estudio respalda la evidencia publicada que señala a HOMA-IR como un método útil a nivel poblacional para evaluar RI en adultos mayores. Se evaluó el comportamiento de HOMA-IR en relación a la hiperinsulinemia postcarga o PTGO encontrando valores del área bajo la curva ROC cercanos a 1. Pocos estudios han evaluado el comportamiento de HOMA-IR frente a la PTGO en adultos mayores. Ferrara y Goldberg encontraron una relación estadísticamente significativa entre la insulina postcarga en la PTGO y HOMA-IR, particularmente en adultos mayores tolerantes a la glucosa²². Los estudios han mostrado limitaciones en la validación del HOMA-IR en la población de adultos mayores con intolerancia a la glucosa, atribuido a la gran proporción de intolerantes a la glucosa en este grupo de edad^{9,22,23}. Concordantemente, nuestro estudio encontró una alta proporción de glicemia en ayuno alterada e intolerancia a la glucosa. Este hallazgo también se ha descrito previamente, mostrando que en relación a adultos más jóvenes, existe una declinación en la tolerancia a la glucosa a medida que aumenta la edad⁹. Sin embargo, nuestros resultados muestran que HOMA-IR discrimina bien el comportamiento de la glucosa postcarga en sujetos con y sin glicemia en ayuno alterada.

Al asociar los valores de HOMA-IR con la presencia de SM, se encontró aumento significativo de HOMA-IR a medida que el número de criterios del SM iba aumentando. Esto también ha

sido reportado en otros estudios que han mostrado que la mayoría de las personas con múltiples desórdenes metabólicos son insulino-resistentes^{12,24,26}. Se encontró también que HOMA-IR discrimina bien entre sujetos con y sin SM, a pesar de que el valor de HOMA-IR que corresponde al diagnóstico de SM es menor al punto de corte de RI, situación similar a la observada en el caso de la PTGO. La amplia variedad de criterios empleados para la definición de los puntos de corte, así como la coexistencia o no de desórdenes metabólicos como obesidad, hipertensión o hipertrigliceridemia podrían explicar parte de la alta variabilidad de los resultados descritos en la literatura^{23,24}. Así, por ejemplo, Lichnovska et al encontraron valores promedio de HOMA-IR en adultos mayores normales de $1,7 \pm 0,8$ en hombres y de $1,7 \pm 0,9$ en mujeres, pero que ascendían a $3,1 \pm 1,4$ y $2,7 \pm 1,0$ respectivamente, en aquellos que presentaron hipertrigliceridemia²².

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la sobrerrepresentación femenina, común en las muestras de adultos mayores, podría tener implicancias en la extrapolación de resultados. Sin embargo, los resultados encontrados respecto a variables antropométricas y bioquímicas estudiadas, no difieren de los reportados en otras publicaciones nacionales en adultos mayores²⁷. En segundo lugar, y debido a que la secreción de insulina es pulsátil, se ha recomendado para el cálculo de HOMA el uso del promedio de tres muestras de insulina tomadas en intervalos de 5 min⁵. En efecto, nuestro estudio mostró una gran variabilidad de los valores de insulina basales. No obstante, se ha aceptado el uso de una sola muestra en estimaciones de HOMA a nivel poblacional, particularmente en tamaños de muestras grandes²¹, lo cual constituye una de las fortalezas de este trabajo, sumado al amplio rango etario representado así como la importante proporción de participantes con edad igual o superior a 80 años.

En conclusión, HOMA-IR puede ser usada como sustituto de RI en adultos mayores chilenos no diabéticos. Los resultados de nuestro estudio entregan valores percentilares y de punto de corte (igual o mayor a 2,6) que pueden ser de utilidad como una referencia tanto en la práctica clínica como para futuros estudios que utilicen HOMA-IR como indicador RI en adultos mayores.

REFERENCIAS

1. MEIGS JB, RUTTER MK, SULLIVAN LM, FOX CS, D'AGOSTINO RB, SR, WILSON PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30: 1219-25.
2. GRUNDY SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25F-9F.
3. IOZZO P, BECK-NIELSEN H, LAAKSO M, SMITH U, YKI-JARVINEN H, FERRANNINI E. Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans. European Group for the Study of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 863-8.
4. DEFRONZO R, TOBIN J, ANDRES R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: 214-23.
5. MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS, NAYLOR BA, TREACHER DF, TURNER RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
6. BONORA E, TARGHER G, ALBERICHE M, BONADONNA RC, SAGGIANI F, ZENERE MB ET AL. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
7. EMOTO M, NISHIZAWA Y, MAEKAWA K, HIURA Y, KANDA H, KAWAGISHI T ET AL. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999; 22: 818-22.
8. KATSUKI A, SUMIDA Y, GABAZZA EC, MURASHIMA S, FURUTA M, ARAKI-SASAKI R ET AL. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 362-5.
9. CHANG AM, SMITH MJ, BLOEM CJ, GALECKI AT, HALTER JB, SUIPIANO MA. Limitation of the homeostasis model assessment to predict insulin resistance and beta-cell dysfunction in older people. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 629-34.
10. VASQUES AC, ROSADO LE, DE CASSIA GR, GELONEZE B. [Critical analysis on the use of the homeostasis model assessment (HOMA) indexes in the evaluation of the insulin resistance and the pancreatic beta cells functional capacity]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52: 32-9.
11. RUTTER MK, WILSON PW, SULLIVAN LM, FOX CS, D'AGOSTINO RB, SR, MEIGS JB. Use of alternative thresholds defining insulin resistance to predict incident type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 1003-9.
12. BONORA E, KIECHL S, WILLEIT J, OBERHOLLENZER F, EGGER G, TARGHER G ET AL. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47: 1643-9.
13. MATSUMOTO K, MIYAKE S, YANO M, UEKI Y, YAMAGUCHI Y, AKAZAWA S ET AL. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. *Diabetes Care* 1997; 20: 1562-8.
14. ACOSTA A, ESCALONA M, MAIZ A, POLLAK F, LEIGHTON F. Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de la Región Metropolitana de Chile. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 1227-31.
15. DANGOUR AD, ALBALA C, AEDO C, ELBOURNE D, GRUNDY E, WALKER D ET AL. A factorial-design cluster randomized controlled trial investigating the cost-effectiveness of a nutrition supplement and an exercise programme on pneumonia incidence, walking capacity and body mass index in older people living in Santiago, Chile: the CENEX study protocol. *Nutrition Journal* 2007; 6: 14.
16. ALBALA C, LEBRÃO ML, LEÓN DÍAZ EM, HAM-CHANDE R, HENNIS A, PALLONI A ET AL. Encuesta Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE): metodología de la encuesta y perfil de la población estudiada. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2005; 17: 307-22.
17. ASCASO JF, ROMERO P, REAL JT, LORENTE RI, MARTÍNEZ-VALLS J, CARMENA R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 101-6.
18. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.
19. GRUNDY SM, CLEEMAN JJ, DANIELS SR, DONATO KA, ECKEL RH, FRANKLIN BA ET AL. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
20. BONORA E, KIECHL S, WILLEIT J, OBERHOLLENZER F, EGGER G, MEIGS JB ET AL. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in caucasian subjects from the general population: the Bruneck study. *Diabetes Care* 2007; 30: 318-24.
21. WALLACE TM, LEVY JC, MATTHEWS DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.
22. FERRARA CM, GOLDBERG AP. Limited value of the homeostasis model assessment to predict insulin resistance in older men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2001; 24: 245-9.
23. LICHNOVSKA R, GWOZDZIEWICZOWA S, HREBICEK J. Gender differences in factors influencing insulin resistance in elderly hyperlipemic non-diabetic subjects. *Cardiovasc Diabetol* 2002; 1: 4.
24. MOTTA M, BENNATI E, FERLITO L, PASSAMONTE M, MALAGUARNERA M. Insulin-resistance (IR) in older age. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 46: 203-9.
25. CHANG AM, HALTER JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E7-12.
26. LEE S, CHOI S, KIM HJ, CHUNG YS, LEE KW, LEE HC ET AL. Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in Korean non-diabetic adults. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 695-700.
27. GOBIERNO DE CHILE, MINISTERIO DE SALUD. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. I Encuesta Nacional de Salud, 2003. Disponible en: <http://www.minsal.cl> [Consultado el 12 de diciembre de 2008].