

# Utilidad clínica de la insulina estimulada en pacientes con sobrepeso y obesidad

Clinical usefulness of post-load insulin in overweight and obese patients

Julio Urresta Ayala, MD, MSc<sup>1,2\*</sup>, Cecilia Urresta Avila, MD, MSc<sup>1,2</sup>, Julio Urresta Avila, MD, MSc<sup>1,2</sup>, Joselyn Rojas, MD, MSc<sup>3</sup>, Valmore Bermúdez, MD, MgSc, MPH, PhD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Cursante del Máster en Endocrinología Avanzada, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid – España. Director: Dn. Melchor Álvarez de Mon Soto, MD, PhD.

<sup>2</sup>CUA Especialidades Médicas, Unidad de Endocrinología y Metabolismo. Ecuador.

<sup>3</sup>Centro de Investigaciones Endocrino – Metabólicas “Dr. Félix Gómez”. Facultad de Medicina. La Universidad de Zulia. Maracaibo – Venezuela

Recibido: 20/01/2013

Aceptado: 23/03/2013

## RESUMEN

**Introducción:** El “Homeostasis Model Assessment (HOMA)” es de gran difusión en el campo clínico y académico para valorar la insulino resistencia (IR). El presente estudio tiene como objetivo determinar la utilidad clínica de la insulina postcarga de 120 minutos en los pacientes con sobrepeso y obesidad no insulinoresistentes para evaluar la R.I. a nivel periférico.

**Materiales y Métodos:** El presente estudio es un estudio observacional, con grupo comparativo y cuya dirección de análisis es a partir del resultado hacia la exposición. Se tomó una muestra de 332 individuos, mayores de 18 años, con un IMC mayor de 25 kg/m<sup>2</sup>. Se calculó el HOMA mediante la fórmula clásica del HOMA1. Se estableció dos grupos de pacientes: un grupo con un resultado de HOMA < 2 y otro grupo con HOMA > 2.

**Resultados:** En el grupo 1 (HOMA >2); la insulina fue de 107.73±76.86 uU/mL. en comparación con la insulina en el grupo HOMA < 2 de 44.52±25.45 uU/mL., p=0.018.

**Conclusiones:** La insulina de los 120 minutos puede ser un instrumento valioso en el estudio clínico de la IR total (hepática y periférica) en sujetos sin déficit de producción beta pancreática. Asociado al HOMA puede ser más clara la evaluación de la insulino resistencia hepática y periférica y constituir una herramienta para el manejo clínico de la patología.

**Palabras Clave:** Insulinorresistencia, sobrepeso, obesidad, HOMA, IMC

## ABSTRACT

**Introduction:** the Homeostasis Model Assessment is greatly applied in the clinical and medical areas to evaluate insulin resistance (IR). The present study aimed to determine the clinical utility of post-load insulin at 120 minutes in overweight and obese patients, in order to evaluate peripheral IR.

**Materials and Methods:** this is an observational, comparative study, whose analysis started from the results towards the exposition. Samples were drawn from 322 individuals over 18 years of age, with BMI over 25 kg/m<sup>2</sup>. HOMA was calculated using the HOMA1 formula. Two groups were established: one group with HOMA <2 (labeled Group 1) and another with HOMA > 2 (Group 2).

**Results:** Group 1 obtained the following insulin level at 2 hours post-load: 107.73±76.86 uU/mL, compared to Group 2 with de 44.52±25.45 uU/mL; p=0.018.

**Conclusions:** Insulin levels at 120 minutes post-load seems to be a valuable instrument in the study of peripheral IR in subjects without beta cell dysfunction. This, associated with HOMA seems to offer a clearer evaluation of IR.

**Key Words:** insulin resistance, overweight, obesity, HOMA, BMI.

## INTRODUCCIÓN

En 1988, Reaven describe a la insulinoresistencia (IR) como factor de riesgo y causa etiopatogénica de varias patologías, que en muchas ocasiones se asocian en el mismo individuo<sup>1,2</sup>. La IR es el origen de las enfermedades que constituyen las primeras causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial<sup>3,5</sup>, y se define como la ineficacia de la insulina para reducir las concentraciones de glucosa en la sangre; a nivel periférico disminuye la captación de la glucosa por los tejidos periféricos, fundamentalmente por el tejido muscular y adiposo. A nivel hepático, disminuye el depósito de glucógeno e incrementa la producción hepática de glucosa<sup>6</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998, denomina a la IR con obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, hipertensión, Diabetes tipo 2 y HDL-C bajo, como Síndrome Metabólico<sup>7</sup>, considerando a la IR infantil como un factor predictivo de riesgo en el adulto<sup>8,9</sup>. A mediados del siglo XX se inicia el estudio clínico de la IR, demostrándose que la exploración física no refleja adecuadamente el nivel de sensibilidad tisular<sup>1,10</sup>, por lo que se inician estrategias bioquímicas y clínicas en el diagnóstico cuantitativo de la IR<sup>11</sup>.

Las técnicas más complejas, son costosas y difíciles de ejecución, por lo que solo se aplican en el campo de la investigación. El clamp euglicémico / hiperinsulinémico se toma como referencial en los estudios de la IR<sup>(12-15)</sup>. Una alternativa útil por su facilidad y costo es el "homeostasis assessment model (HOMA)" que se calcula con los valores basales de glucosa e insulina en sangre<sup>16</sup>, y tiene una buena correlación con el clamp<sup>17,18,19</sup>. Pero se ha determinado que los valores basales solo evalúan la IR hepática. Los índices en base a valores séricos de glicemia e insulina postestímulo dan más información de la IR periférica, sobretodo musculo-esquelética<sup>14,19,15</sup>.

El presente estudio tiene como objetivo determinar la utilidad clínica de la insulina postcarga de 120 minutos en los pacientes con sobrepeso obesidad no insulinoresistentes (HOMA menor a 2), para evaluar la IR a nivel periférico.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del Estudio - Población

El estudio se realizó en los pacientes atendidos en la consulta de endocrinología de la unidad de endocrinología y metabolismo de C.U.A. Especialidades Médicas – centro privado de medicina especializada; durante el periodo enero 2009 a diciembre 2013 para lo cual se obtuvo la aprobación del comité de ética y de la dirección médica para la realización del presente estudio. El presente estudio es un estudio observacional, con grupo comparativo y cuya dirección de análisis es a partir del resultado hacia la exposición. En 2010, según INEC – 2010<sup>38</sup> la población con sobrepeso – obesidad en Ecuador es de 5,558,185 habitantes, la población de Quito es 2,239,191 habitantes, que está dividida

en parroquias; además la referencia nacional es que 38.4% de los ecuatorianos son insulino-resistentes.

El universo seleccionado para el presente estudio son pacientes que acuden al centro privado de medicina especializada, localizado en el sector norte de la ciudad de Quito, con una población de influencia zonal; de estrato socio – económico medio y sin acceso a medicina prepagada o al sistema nacional de salud. Durante los años 2009 – 2013 un total de 2145 pacientes fueron atendidos en la consulta de Endocrinología; para el cálculo de la muestra se consideró un nivel de confianza del 95%, con un porcentaje de error del 5%, y una distribución de respuestas del 50%; el resultado calculado para el muestreo en los pacientes durante el periodo establecido con sobrepeso – obesidad es 332 casos. Se procedió a la obtención de la información a partir de los registros de cada uno de los pacientes considerándose todos los que cumplían los criterios de inclusión: individuos mayores de 18 años, diagnosticados en el periodo indicado para el estudio, cuyo índice de masa corporal (IMC) sea mayor a 25.

Se excluyeron los individuos con historia de diabetes mellitus, cardiopatías, insuficiencia renal, mujeres embarazadas o pacientes con TSH mayor a 4 uUI/mL; así como se descartaron pacientes que estuvieron en tratamiento alguno que interfiera con la insulino sensibilidad, como diuréticos, b-bloqueadores, corticoesteroides o biguanidas y todos los pacientes que no se obtuvo la información completa en los registros médicos y/o de laboratorio. Con los pacientes seleccionados se conformaron dos grupos, el primero con un HOMA mayor a 2 y un segundo grupo con un HOMA menor a 2<sup>37</sup>. Por lo cual, tenemos 227 casos con HOMA >2 y 105 casos con HOMA < 2.

### Evaluación Clínica

Toda la información fue obtenida de los registros de cada uno de los pacientes y del laboratorio. La información obtenida fue recopilada por el mismo observador, el peso se lo calculó utilizando una balanza digital, el paciente sin zapatos y con ropa ligera para ser evaluado por un mismo observador para todos los casos; la talla, fue obtenida utilizando una escala análoga calibrada por el sistema SI, y de igual manera los pacientes se encontraban sin zapatos y con ropa ligera.; el registro se lo realizó en kilogramos y metros respectivamente para cada una de los datos obtenidos.

La dosificación sanguínea se realizó con un ayuno nocturno previo de 8 horas, luego de lo cual se realizó la obtención de muestra sanguínea venosa a las 08h00 am, para la determinación basal de glicemia, insulina, colesterol, triglicéridos, HDL, TSH. A continuación en reposo absoluto durante toda la dosificación; se administró para la ingesta en un lapso de 3 – 5 minutos una carga de 75 g de glucosa oral (solución líquida prefabricada en 250 ml) y posteriormente se obtuvo muestras sanguíneas venosas a los 30', 60' y 120' para la cuantificación de insulina y glicemia. Las dosificaciones se las realizaron en un laboratorio de referencia con certificación ISO 9001 (SGS, UKAS) y específicamente las dosificaciones de insulina se realizaron

por inmunoensayo heterogéneo (Roche Diagnostics, Milan, Italy); la dosificación de glucemia, dosificaciones de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL se realizó por técnica de fotometría automatizada. El índice de resistencia insulínico (HOMA) descrito por Turner (1985); fue calculado utilizando la glucemia basal (mg/dl) dividido para 18; cuyo resultado se multiplicó por la insulina basal y dividido para 22.5.<sup>16</sup>

### Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó en el paquete electrónico IBM-SPSS 2010, version 19 (SPSS, Chicago, USA), utilizando el test de t Student para determinar diferencias entre medias de dos grupos y para las variables cuantitativas se utilizó el test del  $\chi^2$ . Los datos se expresaron en medias y desviaciones estándar para los resultados con distribución normal, considerando como punto de significancia una  $p < 0.05$

## RESULTADOS

### Características Generales del grupo estudiado

Un total de 332 individuos fueron incluidos en el estudio, 227 casos (68.37%) en el primer grupo (HOMA > 2) y 105 casos (31.6%) en el grupo 2 (HOMA < 2). Dentro de los datos antropométricos y metabólicos; el peso en el grupo 1 de  $82.32 \pm 20.96$  kg en relación con  $70.22 \pm 12.98$  kg en el grupo 2,  $p = 0.081$ . La talla de  $1.53 \pm 0.07$  mt en el grupo HOMA >2 y  $1.55 \pm 0.08$  mt en el grupo HOMA <2;  $p = 0.026$ . La media del IMC para el grupo 1 (HOMA >2) es  $34.67 \pm 6.54$  kg/m<sup>2</sup> y de  $28.74 \pm 4.22$  kg/m<sup>2</sup> para el grupo 2 (HOMA < 2);  $p = 0.001$ . Otros datos metabólicos del estudio están expresados en la Tabla 1.

### Insulina estimulada de 120 minutos vs HOMA-IR

Como puede observarse en la Tabla 2, en el grupo 1 (HOMA >2) la insulina fue de  $107.73 \pm 76.86$  uU/mL, en comparación con la insulina en el grupo HOMA < 2 de  $44.52 \pm 25.45$  uU/mL;  $p = 0.018$ .

	HOMA > 2	HOMA < 2	P
n	227	105	
Edad (años)	42.79±14.1	40.06±18.00	0.000
Peso (kg)	82.32±20.96	70.22±12.98	0.081
Talla (mts)	1.53±0.07	1.55±0.08	0.216
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	34.67±6.54	28.74±4.22	0.001
Glucemia basal (mg/dL)	93.59±11.85	94.66±40.64	0.000
Insulina basal (uUI/ml)	21.67±11.50	6.11±2.17	0.000
Colesterol (mg/dl)	193.08±40.72	185.52±38.29	0.494
HDL-c (mg/dl)	44.49±9.73	52.85±13.63	0.002
LDL-c (mg/dl)	120.91±34.44	105.36±31.11	0.188
Triglicéridos (mg/dl)	162.32±78.27	162.37±73.14	0.724

Datos expresados en media±SD

Tabla 2. Insulina estimulada de 120 minutos

	HOMA > 2	HOMA < 2	P
INSULINA 120' uU/mL.	107.73±76.86	44.52±25.45	0.018

Datos expresados en media±SD

## DISCUSIÓN

La determinación de la insulina a los 120 minutos y el área integrada bajo la curva en la prueba de sobrecarga oral de glucosa han sido utilizados para valorar la resistencia a la insulina<sup>20,21,22</sup>; sin embargo no son de utilidad en diabéticos<sup>22</sup>, ya que en estos pacientes como en los que tienen intolerancia a la glucosa se hace evidente el déficit secretor<sup>21</sup>, en magnitudes variables. Es por esto que muchos autores prefieren, con este tipo de pacientes, los índices basales<sup>20</sup>.

Prácticamente todos los índices tienen en común la relación matemática entre la glicemia basal y la insulina basal; se calcula su validez estableciendo el coeficiente de correlación con el clamp euglicémico hiperinsulinémico, considerado el "estándar de oro" en el estudio de la insulino-resistencia, desarrollado por DeFronzo en 1979<sup>12,20</sup>. Estos índices de insulino-resistencia no se ajustan a la función hiperbólica fisiológica con los índices de secreción, creando incógnitas al respecto<sup>23</sup>. El Clamp tiene niveles de reproducibilidad altos, con coeficientes de variación de 5 al 15%<sup>24,25</sup>; y que además, utilizando glucosa tritriada permite diferenciar el componente muscular de la glucosa del componente hepático, la neoglucogénesis<sup>26</sup>. Durante el clamp se suprime la producción hepática glucosa y se mide su utilización periférica<sup>27,28,29</sup>.

En estudios realizados se ha observado que el índice de HOMA, cuyos cálculos se hacen en base a la insulina y glucosa basales, es una medida de la resistencia hepática a la insulina, y menos informa acerca de la resistencia a la insulina periférica(muscular)<sup>30</sup>. Otros índices, que utilizan la insulina y la glicemia postcarga oral de glucosa (75g), informan más sobre la sensibilidad periférica, especialmente musculo-esquelética<sup>20,14,15</sup>. Los niveles basales de glicemia son consecuencia de la producción hepática de glucosa, que es inversamente proporcional a la sensibilidad hepática a la insulina<sup>27-31</sup>. La insulinemia y la glicemia postcarga de glucosa dan una información más certera sobre la "sensibilidad corporal total" (hepática y periférica)<sup>27-32</sup>.

La buena correlación de los índices basales con el clamp no excluye la presencia de sujetos con sensibilidad hepática normal y sin embargo con resistencia periférica a la insulina; y por supuesto a la inversa<sup>27-34</sup>. DeFronzo en 1991, ya describe a la resistencia a la insulina como el elemento responsable en la patogénesis de varias anomalías, entre esas la obesidad<sup>33</sup>. Pocos son los estudios en relación a la insulemia de los 120 minutos post carga oral de glucosa (75g). Se usa para el cálculo de los índices complejos con carga, preferentemente.

El ISI-C refleja mejor la condición metabólica del diabético que el HOMA, aunque es muy similar<sup>30-34</sup>. La grasa visceral se relaciona con la insulino resistencia tanto hepática como periférica<sup>35</sup> y su exéresis quirúrgica revierte la resistencia hepática a la insulina, en animales de laboratorio<sup>36</sup>. Si bien es cierto que los índices basales nos permiten valorar la resistencia a la insulina, la insulinemia estimulada postcarga de glicemia, mide otras condiciones metabólicas diferentes y que pueden ser la causa de varias patológicas relacionadas<sup>27</sup>. La respuesta de la insulina de los 120 minutos es fisiológica, por intermedio del servomecanismo o feedback negativo establecido por los niveles de glicemia y en donde intervienen varios mecanismos neuro-endocrinos moduladores del sistema.

Es probable que la resistencia hepática a la insulina, medida por índices basales, juegue un rol protagónico en la patogénesis de las enfermedades asociadas al síndrome metabólico y menos a la resistencia periférica. Esto significa que si la insulino resistencia se determina por HOMA, el tratamiento de elección serían las biguanidas y si es por insulinemia de los 120 minutos, la indicación sería las tiazolidinonas asociada a ejercicio físico moderado a intenso, como línea de manejo inicial.

En nuestro estudio, la diferencia de la insulinemia de 120 minutos postcarga de glucosa, entre los sujetos con un HOMA inferior a 2 y aquellos con un HOMA superior a 2 es estadísticamente significativa. Esto demuestra que la insulinemia de los 120 minutos es claramente diferente en los sujetos que tienen insulino-resistencia. Nos aclara la condición periférica de la resistencia a la insulina y la resistencia total, siendo por tanto una valoración más cercana a la realidad metabólica.

## CONCLUSIÓN

La insulinemia de los 120 minutos luego de una carga de glucosa de 75g en pacientes con sobrepeso – obesidad no insulinoresistentes, es un parámetro útil para valorar la resistencia total a la insulina (hepática y periférica). Este es un estudio piloto que luego debe ser confirmado por otros estudios en condiciones diferentes desde el punto de vista metodológico, epidemiológico y orientado a la población global.

## REFERENCIAS

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
2. Varman S. and Shulman G. Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell* 2012;148, March 2:852-871
3. Abdel-Rahman El-Zayadi. Insulin resistance. *Arab Journal of Gastroenterology* 2010;11: 66-69
4. Odegaard J and Chawla A. Pleiotropic Actions of Insulin Resistance and Inflammation in Metabolic Homeostasis. 11 JANUARY VOL SCIENCE 2013; 339, january:172-177
5. Wieberdink R, Koudstaal P, y col. Insulin Resistance and the Risk of Stroke and Stroke Subtypes in the Nondiabetic Elderly. *Am J Epidemiol.* 2012;176(8):699-707
6. Trout KK, Homko C, Tkacs NC. Methods of measuring insulin sensitivity. *Biol Res Nurs.*2007;8:305-18.
7. Alberti KGMM, Zimmet P, for the WHO Consultation. 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: 539-553.
8. Martínez A, Maldonado J, López M. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68(5):397-404.
9. Sinaiko A, and Caprio S. Insulin Resistance. *The Journal of Pediatrics* 2012;161(1):11-15
10. Kotlyarevska K, Wolfgram P, and M. Lee J. Is Waist Circumference a Better Predictor of Insulin Resistance Than Body Mass Index in U.S. Adolescents?. *Journal of Adolescent Health* 2011;49: 330-333.
11. Sharifah Intan Qhadijah Syed Ikmal et al. Potencial Biomarkers of Insulin Resistance and Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Coronary Artery Disease. *International Journal of Endocrinology* 2013: 1-8
12. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin resistance. *Am J Physiol* 1979; 237 : E214-E223.
13. Haffner SM, Miettinen H, Stem MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20 : 1087-1092.
14. Matsuda M, De Fronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22 : 1462-1470.
15. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jensen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2001; 23 : 295-301.
16. 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 : 412-419.
17. 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. *Diabetes Care* 2000; 23 : 57-63.
18. Haffner SM, Gonzales C, Miettinen H, Kennedy E, Stem MP. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19 : 1138-1141.
19. Stumvoll M, Van Haeften T, Fritsche A, Gerich J. Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times. *Diabetes Care* 2001; 24 : 796-797.
20. Pérez M, Montanya M. Técnicas para el Estudio de la Resistencia Insulínica. Una Valoración Crítica. *Av Diabetol* 2001; 17: 179-186.
21. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993;137:959-965.
22. Yeni-Komshian H, Abbasi F, Carantoni M, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000;23:171-175.

23. Albareda M, Rodríguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000;43:1507-1511.
24. Soop M, Nygren J, Brismar K, Thorell A, Ljungquist O. The hyperinsulinaemic-euglycaemic glucose clamp: reproducibility and metabolic effects of prolonged insulin infusion in healthy subjects. *Clin Sci* 2000;98:367-374.
25. Bokemark L, Froden A, Attvall S, Wikstrand J, Fagerberg B. The euglycemic hyperinsulinemic clamp examination: variability and reproducibility. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:27-36.
26. Del Prato S. Measurement of insulin resistance in vivo. *Drugs* 1999;58(Suppl 1):3-6.
27. Calvar C, Bengolea S, Hermes R, y col. Evaluación crítica del test de tolerancia oral a la glucosa para el diagnóstico de resistencia insulínica en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Medicina(Buenos Aires)* 2007;67:1-7
28. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev* 1985; 6: 45-86.
29. Bergman RN, y col. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1979; 236:E667.
30. Mannucci E, Bardini G, Rotella F and Rotella C. Comparison among different insulin sensitivity indices in obese patients. *Diabet. Med.* 2003; 20: 462-466.
31. Ferrannini E, Simonson DC, Katz LD, et al. The disposal of an oral glucose load in patients with non-insulindependent diabetes. *Metabolism* 1988; 37: 79-85.
32. Mitrakou A, Kelley D, Veneman T, et al. Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes* 1990; 39: 1381-90.
- 33- 13. DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991, 14: 173-194.
34. Mannucci E, Bardini G, Ognibene A, Rotella CM. Comparison between 2 insulin sensitivity indexes in obese patients. *Diabetes Care* 2000; 23: 1042–1043.
35. Matsuzawa Y, Nakamura T, Shimomura I, Kotani K. Visceral fat accumulation and cardiovascular disease. *Obes Res* 1995; 3: 645S-647S.
36. Barzilai N, She L, Liu BQ, Vuguin P, Cohen P, Wang J et al. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999; 48: 94-98.
37. Rojas J, Bermúdez V, Leal E. y col. Insulinorresistencia e hiperinsulinemia. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 2008;27(1):30-40.
38. Encuesta Nacional de Salud, Salud Reproductiva y Nutrición (ENSANUT). Accesible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/salud-salud-reproductiva-y-nutricion/>