

Efectos de Diferentes Grados de Sensibilidad a la Insulina en la Función Endotelial de Pacientes Obesos

Roberto Galvão, Frida Liane Plavnik, Fernando Flexa Ribeiro, Sérgio Aron Ajzen, Dejaldo M. de J. Christofalo, Osvaldo Kohlmann Jr.

Universidade Federal de São Paulo -Unifesp / EPM, São Paulo, SP, Brasil

Resumen

Fundamento: La obesidad derivada del depósito de grasa intraabdominal tiende a aumentar la producción de hormonas y citocinas, empeorando la sensibilidad a la insulina y llevando a disfunción endotelial. La hiperinsulinemia es considerada un factor de riesgo independiente para enfermedad isquémica cardíaca y es una causa de disfunción endotelial en individuos sanos.

Objetivo: Evaluar el impacto de diferentes grados de resistencia a la insulina, medida por el HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), sobre la función endotelial de obesos, pacientes no diabéticos, sin historia previa de eventos cardiovasculares y diversos componentes del síndrome metabólico.

Métodos: Un total de 40 individuos obesos fue sometido a medidas antropométricas, presión arterial de consultorio, MAPA y exámenes de laboratorio, además de evaluación ultrasonográfica no invasiva de la función endotelial. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de acuerdo con el grado de resistencia a insulina: pacientes con valores de HOMA-IR entre 0,590 y 1,082 fueron incluidos en el Grupo 1 (n = 13); entre 1,083 y 1,410 en el Grupo 2 (n = 14); y entre 1,610 y 2,510 en el Grupo 3 (n = 13).

Resultados: Encontramos una diferencia significativa en la vasodilatación mediada por flujo en el Grupo 3 en relación al Grupo 1 ($9,2 \pm 7,0$ vs $18,0 \pm 7,5$ %, $p = 0,006$). Hubo una correlación negativa entre la función endotelial e insulina, HOMA-IR y triglicéridos.

Conclusión: Nuestro estudio sugiere que leves alteraciones en los niveles de resistencia a la insulina evaluada por el HOMA-IR pueden causar algún impacto sobre la función vasodilatadora del endotelio en individuos obesos no complicados con diferentes factores de riesgo cardiovascular. (Arq Bras Cardiol 2012;98(1):45-51)

Palabras clave: Resistencia a la insulina, endotelio, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión.

Introducción

La obesidad resulta de una combinación diaria de factores genéticos y de comportamiento, como mala alimentación y sedentarismo, siendo definida como Índice de Masa Corporal (IMC) superior a 30 kg/m². Las principales consecuencias clínicas de la obesidad son el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemia y enfermedades cardiovasculares¹. La obesidad derivada del depósito de grasa intraabdominal o visceral tiende a aumentar la producción hormonal y de citocinas, agravando la sensibilidad a la insulina, llevando a disfunción endotelial por mecanismos diversos^{2,3}. La resistencia periférica a la insulina es una de las principales características metabólicas de la obesidad⁴, desempeñando un papel importante en la fisiopatología de la hipertensión arterial⁵ y aterosclerosis⁶.

La hiperinsulinemia es el factor clave en la resistencia a la insulina en pacientes normoglicémicos y no diabéticos, siendo considerada un factor de riesgo independiente para enfermedades isquémicas del corazón⁷ y causa de la disfunción endotelial en individuos sanos⁸. Steinberg et al⁹ mostraron que pacientes obesos normoglicémicos con resistencia a la insulina presentan disfunción endotelial semejante a la diabetes tipo 2 en comparación con controles magros⁹.

Así, cambios en la relajación vascular dependiente del endotelio descriptas en pacientes hipertensos y obesos sin complicaciones^{10,11} pueden representar una ligación entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de la aterosclerosis.

La presencia del Síndrome Metabólico (SM), en la cual la resistencia a la insulina es el principal componente, fue identificada como un predictor independiente de la disfunción endotelial en individuos asintomáticos con SM en comparación con controles normales. También fue mostrado que el grado de disfunción endotelial aumenta a medida que componentes de SM también aumentan, probablemente indicando un efecto acumulativo de esos factores de riesgo en la función endotelial¹².

Correspondencia: Roberto Galvão •

Rua Leandro Dupret, 365 - Vila Clementino - 04025-011 - São Paulo, SP, Brasil

E-mail: roberto.nefro@uol.com.br, roberto@nefrologista.com.br

Artículo recibido el 19/03/11; revisado recibido el 21/07/11; aceptado el 01/09/11.

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de diferentes grados de resistencia a la insulina, medida por el HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), sobre la función endotelial en pacientes obesos no diabéticos, sin historia de eventos cardiovasculares y diferentes componentes del síndrome metabólico.

Métodos

Cuarenta pacientes fueron elegibles para este estudio transversal (11 hombres y 29 mujeres), con edad variando de 19 a 70 años. Los criterios de inclusión principales fueron: individuos del sexo masculino y femenino con edades entre 18 y 70 años, con diagnóstico de obesidad nivel 1 o 2 - IMC entre 30 y 39,9 kg/m²,¹³ o normotensos o hipertensión nivel 1 esencial. Individuos hipertensos no recibieron tratamiento farmacológico aisladamente o medicación antihipertensiva. Aquellos en tratamiento pasaron por un período de un mes sin medicamentos (*washout*). Los criterios de exclusión principales fueron: obesidad nivel 3 (IMC ≥ 40 kg/m²), uso de tratamiento medicamentoso para obesidad, uso de inhibidores de la Enzima Convertora de la Angiotensina (ECA) o bloqueadores de la angiotensina AT1 receptor (ARB), estatinas o cualquier otra droga con efecto potencial sobre la función endotelial, formas secundarias de hipertensión arterial, historia de evento cardiovascular, tabaquismo, enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 1 o 2. Los individuos fueron clasificados como diabéticos o en la presencia de glicemia de ayuno > 126 mg/dL o glicemia por hora ≥ 200 mg/dL (datos colectados a partir de registros del paciente). Pacientes evolucionando para hipertensión nivel 2 – presión arterial sistólica ≥ 160 y/o presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg —¹⁴ o todos los síntomas atribuidos a la retirada de los medicamentos durante el período de *washout* fueron excluidos del estudio.

Las siguientes medidas antropométricas fueron registradas durante la visita de base: peso corporal (Kg.), altura (cm), IMC (peso/altura²) y circunferencia abdominal (cm). La circunferencia abdominal fue medida en un nivel intermedio entre el último arco costal y la cresta ilíaca. La presión arterial fue medida tres veces dentro de un intervalo de 1 minuto de acuerdo con las directrices AHA¹⁵ y la media de esos tres valores fue utilizada en análisis posteriores.

Tests de laboratorio realizados en los individuos participantes del estudio estuvieron de acuerdo con los métodos convencionales utilizados en el Laboratorio Central del Hospital do Rim e Hipertensão. Los siguientes tests fueron hechos en un analizador de química Roche-Hitachi 912 (Hitachi, Nakakojo, Japón): creatinina (pícrato alcalino cinético automatizado), glicemia de ayuno (método colorimétrico automatizado), colesterol/triglicéridos (método enzimático colorimétrico), colesterol HDL (método homogéneo) y colesterol LDL (cálculo indirecto). Los niveles de insulina fueron determinados en un dispositivo 1277 Gamma Master (Wallac, Turku, Finlandia) por medio de radioinmunoensayo con base en las medidas I-125 (DPC Kit). El nivel de sensibilidad a la insulina fue calculado por la fórmula HOMA-IR [glucosa (mMol/L) x insulinemia (μU/mL) / 22,5]¹⁶. Los pacientes fueron clasificados como teniendo síndrome metabólico con base en

los criterios del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III - NCEP ATP III¹⁷.

Los niveles de presión arterial también fueron determinados por la Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial – MAPA (Spacelabs, Issaquah, WA), con presión arterial y frecuencia cardíaca registrada cada 15 minutos durante el día y cada 20 minutos durante la noche).

Ultrasonido modo B de la arteria braquial

El test de función endotelial fue realizado por imágenes de ultrasonido modo B de alta resolución usando una metodología no invasiva descrita por Celermajer et al¹⁸ con modificaciones¹⁹. El equipamiento utilizado en este estudio fue un Ultramark HDI 3000 (ATL ultrasound incorporation), con un transductor lineal de L7-4MHz. El test consistió de cuatro fases, los cuales son: reposo después de hiperemia reactiva (Dilatación flujo-mediada — DFM), nuevamente con el individuo en reposo y, finalmente, después de la administración de nitrato sublingual (Dilatación mediada por nitrato — DMN). Todas las mediciones fueron realizadas en el mismo lugar, en la sección longitudinal 5-10 cm encima de la fosa antecubital del brazo derecho. En el final de la primera fase de reposo, cuando una posición satisfactoria fue encontrada para dar continuidad al estudio del endotelio, la piel fue marcada y el brazo permaneció en la misma posición durante todo el test. En ese momento, el diámetro y la velocidad del flujo sanguíneo fueron determinados por triplicado para la primera fase. Para obtener un mayor flujo, un manguito fue colocado en el brazo derecho y fue inflado a 300 mmHg, resultando en una interrupción completa del flujo sanguíneo durante un período de 5 min, y entonces el manguito fue vaciado. Fueron obtenidos un segundo y un tercer *scan* después de 15 y 90 s después de que el manguito fue liberado (conocido como fenómeno de hiperemia reactiva seguido por una DFM braquial). El flujo sanguíneo máximo (mm/min) fue determinado en los primeros 15 s después de la liberación del manguito. Noventa segundos después de la isquemia, tres mediciones del diámetro de la arteria braquial fueron tomadas en el período diastólico (DFM). Un descanso de 10 min fue, entonces, autorizado para la recuperación del vaso y, al final de ese período, un comprimido sublingual de dinitrato de isosorbide en uso tópico de 5,0 mg fue dado a los individuos. Cinco minutos después de la administración de dinitrato de isosorbide en uso tópico, tres medidas fueron obtenidas para el diámetro de la arteria braquial y velocidad del flujo sanguíneo para determinar la vasodilatación inducida por nitrato de la pared arterial (conocida como vasodilatación independiente del endotelio). La media de esos valores fue utilizada en análisis subsecuentes. La respuesta DFM fue expresada como el cambio en el diámetro diastólico final de la arteria braquial durante la hiperemia reactiva en comparación con la medida basal (reposo) utilizada como una medida de la vasodilatación dependiente del endotelio. La media de esos valores fue utilizada en análisis subsecuentes. Para determinar la confiabilidad de los resultados, fueron realizados tests vasculares (vasodilatación después de hiperemia reactiva y dilatación estimulada por nitrato) por dos observadores independientes en 10 voluntarios sanos. La variabilidad intra e interobservador para medidas repetidas del mismo registro

del diámetro de la arteria braquial fue de 2.1671.7, 2.4171.9 y 6.774.0%, respectivamente.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos (terciles) de acuerdo con el nivel de resistencia a la insulina determinado por el HOMA-IR, ya que la mayoría de ellos tenía por lo menos un criterio adicional para el síndrome metabólico y, por tanto, resistencia a la insulina, a pesar de los valores de presión arterial, como a continuación: pacientes con valores HOMA-IR 0,590-1,082 fueron atribuidos al Grupo 1 (n = 13), de 1,083 a 1,410 para el Grupo 2 (n = 14) y 1,610-2,510 para el Grupo 3 (n = 13).

Análisis estadístico

Las variables continuas son expresadas como media \pm desvío estándar y analizadas utilizando el test ANOVA monofactorial. Las variables categóricas son expresadas como porcentaje y fueron analizadas por el test del Chi-cuadrado. El coeficiente de correlación de Pearson fue utilizado para evaluar la correlación entre las variables. Modelos de regresión lineal fueron construidos con base en el análisis de correlación, con la fase dependiente del endotelio considerada como la variable dependiente. Valores de $P < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Los datos fueron analizados usando a versión 13.0 del software SPSS (SPSS Corp, Chicago, IL) para Windows.

Ese protocolo fue realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki y Buenas Prácticas Clínicas y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital do Rim e Hipertensão registrado por la investigación del Comité de Ética en Investigación de la Fundación Oswaldo Ramos registrado bajo el protocolo n.057. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado después de haber sido informados sobre los procedimientos envueltos en este estudio clínico.

Resultados

La tabla 1 muestra que los valores demográficos, clínicos y de laboratorio de la población del estudio presentaban una distribución homogénea entre los terciles. Los valores de presión arterial obtenidos en consultorio (OBP) se mostraron ligeramente más bajos en el tercil que en los otros terciles, aunque esa diferencia no haya alcanzado significación estadística y no haya sido confirmada por la MAPA.

En cuanto a los tests de laboratorio, los individuos en el tercil superior presentaron niveles más elevados de colesterol total y colesterol LDL, estadísticamente diferentes de los otros dos grupos ($p < 0,05$). Comparando los niveles de insulina entre los tres terciles, observamos que el tercil 3 tenía el valor más alto, siendo estadísticamente diferente de otros dos grupos ($p < 0,001$), aunque hayamos detectado también una diferencia estadísticamente significativa entre los terciles 1 y 2 ($p < 0,001$). Los mismos hallazgos fueron observados en HOMA-IR, reflejando resultados semejantes para glicemia de ayuno en los tres grupos.

El espesor íntima-media de la arteria carótida (IMT-C) no mostró ninguna diferencia significativa entre los grupos

($0,054 \pm 0,02$, $0,066 \pm 0,02$ y $0,064 \pm 0,02$ mm en los terciles 1, 2 y 3, respectivamente). La figura 1 muestra una disminución progresiva de la dilatación mediada por el flujo (fase dependiente del endotelio) entre los tres grupos, con significación estadística en el tercil 3 en comparación con el tercil 1 ($9,2 \pm 7,0$ vs. $18,0 \pm 7,5\%$, respectivamente, $p = 0,006$). Mientras tanto, la diferencia observada en el test mediado por nitrato (fase independiente del endotelio) no alcanzó significación ($15,1 \pm 9,8$ vs. $19,4 \pm 6,3\%$, ns).

En un análisis conjunto de los tres terciles, el coeficiente de Pearson reveló correlación negativa entre la función endotelial e insulina (tabla 2). Esas medidas fueron los únicos predictores independientes de la fase dependiente de endotelio en el modelo de regresión lineal (tabla 3).

Discusión

Nuestros datos revelaron una asociación entre el grado de resistencia a insulina y vasodilatación dependiente del endotelio en una población obesa metabólicamente no comprometida con pocos factores de riesgo cardiovascular.

A pesar de todos los esfuerzos para seleccionar individuos obesos sin otros factores de riesgo cardiovascular, el grupo de estudio presentó una prevalencia significativa de presión arterial elevada (54%, 57% y 61%) y síndrome metabólico (38,5%, 35,7% y 46,1%) en los tres terciles, respectivamente, reflejando la interacción cada vez más prevalente de esos componentes²⁰. Mientras tanto, el impacto de esos factores de riesgo sobre la función endotelial no alcanzó significación en los tres terciles, con excepción de los triglicéridos, de forma aislada. Medidas de MAPA mostraron que los valores de presión arterial permanecían en la fase 1, aun después del período de *washout* de un mes.

El espesor normal del complejo íntima-media, juntamente con la preservación de la función endotelial independiente en los tres grupos demuestra el bajo impacto de la presión arterial elevada en la capa muscular de las arterias en estos individuos. Se buscó reclutar voluntarios normotensos para este estudio, una vez que un estudio anterior de nuestro grupo mostró correlación significativa entre disfunción endotelial y ligeros aumentos en la presión arterial sistólica entre individuos hipertensos con presión alta-normal²¹.

En términos de grado de resistencia a insulina, se observaron valores de HOMA-IR significativamente más elevados en el tercil 3 que en el tercil 2 y lo mismo para el tercil 1, caracterizando niveles de insulina en constante aumento en los terciles. Por tanto, los valores HOMA-IR presentaron correlación significativa independiente con la disfunción endotelial, aun en esa población normoglicémica. Debemos destacar que, a pesar de la diferencia significativa en el grado de sensibilidad a la insulina entre los grupos, los valores HOMA-IR permanecieron dentro de la normalidad de acuerdo con la literatura, y en nuestros datos el mayor valor observado fue de 2,51. A pesar de una falta de estandarización para el uso de rutina en la práctica clínica, el HOMA-IR es altamente aplicable en estudios epidemiológicos de base

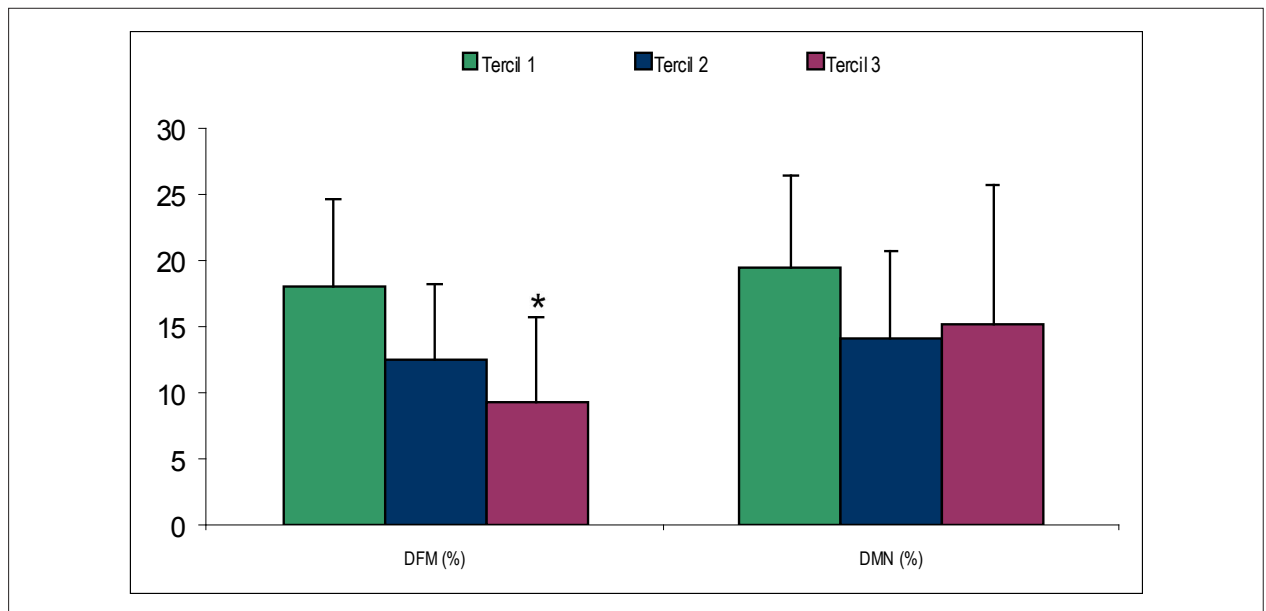


Figura 1 – Comparación de la dilatación mediada por flujo y dilatación por nitrato entre los grupos; *DFM* - Dilatación flujo-mediada; *DMN* - dilatación mediada por nitrato. * $p = 0,006$ vs tercil 1.

Tabla 1 – Variables demográficas parámetros químicos

Características			
Clinicas	Tercil 1 (N=13)	Tercil 2 (N=14)	Tercil 3 (N=13)
Edad (años)	43,7±10,6	47,2±13,0	51,8±13,0
Hombres (%)	23	29	31
IMC (kg/m ²)	33,3±2,2	32,5±1,8	32,6±2,4
Cintura (cm)	98,3±8,5	98,4±7,7	101±5,5
Hipertensión (%)	54	57	61
Síndrome metabólico (%)	38,5	35,7	46,1
Presión arterial de consultorio			
PAS (mmHg)	130±19	136±12	137±15
PAD (mmHg)	86±10	88±8	88±6
Presión arterial ambulatoria de 24 h			
PAS 24 h (mmHg)	127±13	130±12	126±9
PAD 24 h (mmHg)	81±9	80±9	78±9
Variables químicas			
Creatinina (mg/dL)	0,9±0,2	0,9±0,1	0,9±0,1
Colesterol total (mg/dl)	190±27	182±28	224±21 *
Colesterol LDL (mg/dL)	113±31	107±24	143±23 *
Colesterol HDL (mg/dL)	53±13	51±15	49±8
Triglicéridos en ayuno (mg/dL)	126±60	120±54	162±80
Glicemia de ayuno (mg/dL)	85±10	90±10	92±10
Insulina de ayuno (mU/L)	4,1±0,7	5,7±0,6 ‡	9,5±1,1 †
HOMA-IR	0,9±0,2	1,3±0,1 ‡	2,1±0,3 †

IMC — índice de masa corporal; PAS — presión arterial sistólica; PAD - presión arterial diastólica; colesterol LDL - colesterol de la lipoproteína de baja densidad; colesterol HDL - colesterol de la lipoproteína de alta densidad. * $p < 0,05$ vs terciles 1 y 2; † $p < 0,001$ vs terciles 1 y 2; ‡ $p < 0,001$ vs tercil 1.

Tabla 2 – Análisis de correlación entre las variables demográficas y parámetros químicos (n = 40)

	Coeficiente de Pearson	
		DFM
DFM		1
Edad		-0,21
IMC		0,09
Cintura		0,06
PAS		-0,28
PAD		-0,31
Creatinina		-0,03
Colesterol LDL		-0,19
Colesterol HDL		0,16
Triglicéridos de ayuno		-0,40*
Glicemia de ayuno		-0,02
Insulina de ayuno		-0,38*
HOMA-IR		-0,35*

DFM – dilatación flujo-mediada; IMC - índice de masa corporal; PAS - presión arterial sistólica; PAD – presión arterial diastólica; Colesterol LDL - colesterol de la lipoproteína de baja densidad; colesterol HDL - colesterol de la lipoproteína de alta densidad. * $p < 0,05$.

Tabla 3 – Predictores de DFM en el modelo de regresión lineal (n = 40)

	β	Desvío estándar
Triglicéridos de ayuno	-0,03*	0,02
Insulina de ayuno	-0,99*	0,46
HOMA-IR	-3,91*	1,93

DFM – dilatación flujo-mediada (variable dependiente). * $p < 0,1$.

poblacional²². Valores medios HOMA-IR de 2,0 fueron observados en una población no diabética americana blanca sin historia de eventos cardiovasculares²³. En el estudio HOMA-IR sobre Síndromes Metabólicos en el Brasil, fueron observados valores de umbral mayores que 2,71 en individuos sanos sin componentes del síndrome metabólico²⁴.

Un estudio anterior mostró una asociación precoz entre la resistencia a la insulina y disfunción endotelial en una población de parientes de primer grado con diabetes tipo 2²⁵. Los datos de nuestro estudio sugieren que aun pequeñas alteraciones en la insulina pueden tener un efecto significativo sobre la función endotelial en poblaciones obesas aun no clasificadas como resistentes a la insulina.

Los mecanismos envueltos en esa asociación continúan siendo tema de intenso debate. La insulina actúa en la activación de la vía fosfatidilinositol 3-quinasa, regulando la expresión de NO en células endoteliales; el modelo de resistencia a la insulina podría causar disfunción de

esa vía agravando la relajación vascular dependiente del endotelio²⁶. Recíprocamente, la disfunción endotelial puede aumentar la resistencia a la insulina, reduciendo el flujo sanguíneo en los tejidos, causado por un desequilibrio entre NO y la expresión de endotelina-1. Estudios sobre intervenciones terapéuticas en modelos animales han mostrado que la optimización de la función endotelial promueve resistencia a la insulina y viceversa²⁷. Winkler et al propusieron que a-TNF sea una ligación entre disfunción endotelial y resistencia a la insulina en obesos normotensos²⁸.

Aunque el uso de datos en ayuno pueda tener algunas limitaciones, es ampliamente aceptado que el HOMA-IR sea una alternativa viable cuando no hay disponibilidad de la técnica de *clampe* y, considerando todas las críticas, ha demostrado una buena correlación con datos *clampe*²⁹, siendo comúnmente utilizado en ensayos clínicos de gran porte. La investigación de la población en general, The San Antonio Heart Study, encontró correlación entre valores HOMA-IR y riesgo elevado para enfermedad cardiovascular después de ajuste para diversas covariables, posiblemente como resultado del aumento de la proliferación de células vasculares del músculo liso y debido a mecanismos de inflamación crónica subclínica²³. Así como el presente estudio, The San Antonio Heart Study dividió los participantes en quintiles HOMA-IR que se correlacionaban progresivamente con riesgo cardiovascular. Podríamos especular que, entre los varios mecanismos envueltos, esos pacientes pueden haber presentado diferentes grados de disfunción endotelial, semejantes a los observados en nuestro estudio.

Con relación al perfil lipídico, se observó una diferencia significativamente mayor en los niveles de colesterol total y LDL en el tercil 3 en comparación con los otros terciles, aunque dentro de una franja considerada clínicamente limítrofe. No obstante la importancia del LDL como un factor de riesgo cardiovascular³⁰, es poco probable que los niveles observados en ese estudio hayan sido suficientes para influenciar la función endotelial, como observado en el análisis de correlación. En contraste, a pesar de los valores clínicamente limítrofes, los triglicéridos son presentados como otra variable independiente para disfunción endotelial en esa población. El nivel de triglicéridos está directamente relacionado con la presencia de obesidad central, causando aumento de la lipólisis y llevando tanto a la resistencia a la insulina en cuanto a la disfunción endotelial por el aumento de la expresión de marcadores de inflamación como la proteína C-reactiva, IL-6, moléculas de adhesión solubles, factor de von Willebrand y endotelina-1³¹. Además de eso, estudios clínicos y experimentales han demostrado que los ácidos grasos libres cambian la respuesta vasodilatadora del endotelio inhibiendo eNOS y estimulando la expresión de los aniones por las células endoteliales y vasculares vía NADPH oxidasa, disminuyendo así la biodisponibilidad de NO³². A pesar de la controversia sobre su papel como factor de riesgo cardiovascular independiente³³, los triglicéridos están directamente relacionados a otros factores no lipídicos cardiovasculares, tales como microalbuminuria y resistencia a la insulina³⁴. La asociación encontrada en nuestro estudio

sugiere un papel de los triglicéridos en la disfunción endotelial y los mecanismos de resistencia a la insulina.

En este estudio, buscamos evaluar una población de obesos compuesta principalmente por individuos libres de daños en órganos-blancos y bajos factores de riesgo cardiovascular. Notamos, mientras tanto, algunas limitaciones en nuestro estudio, principalmente debido al pequeño tamaño de la muestra y factores de riesgo acumulativo comparando el tercil 3 con el tercil 1, esto es, individuos añosos, la mayoría del sexo masculino, mayor prevalencia de hipertensión arterial y síndrome metabólico. Aunque individualmente esos factores no hayan alcanzado significación estadística, juntos ellos pueden tener un impacto sobre la función endotelial y sobre el grado de resistencia a la insulina. Por fin, niveles superiores de colesterol LDL en el tercil 3, aunque limítrofes, pueden haber confundido la interpretación de nuestros hallazgos.

Conclusiones

Observamos que aun pequeñas alteraciones en los niveles de resistencia a insulina evaluados por el HOMA-IR pueden tener impacto sobre la función endotelial vasodilatadora en individuos obesos sin complicaciones,

con pocos factores de riesgo cardiovascular. Aunque no haya sido posible establecer un mecanismo claro de causa-efecto en este estudio, se observó un involucramiento significativo en la función endotelial relacionada con pequeños cambios en los valores HOMA-IR. Por tanto, sugerimos que los mecanismos de resistencia a insulina desempeñan un papel en el inicio de la disfunción endotelial, aunque varios estudios en la literatura hayan relatado una relación recíproca entre esos procesos.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de Disertación de Maestría de Roberto Galvão, por la Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - EPM.

Referencias

1. Pi-Sunyer FX The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res.* 2002;10(Suppl 2):97S-104S.
2. Arcaro G, Zamboni M, Rossi L, Turcato E, Covi G, Armellini F, et al. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(9):936-42.
3. Williams IL, Chowienzyk PJ, Wheatcroft SB, Patel A, Sherwood R, Momin A, et al. Effect of fat distribution on endothelial-dependent and endothelial-independent vasodilatation in healthy humans. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(3):296-301.
4. Giorgino F, Laviola L, Eriksson JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. *Acta Physiol Scand.* 2005;183(1):13-30.
5. Lima NK, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2009;22(1):106-11.
6. Sjöholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet.* 2005;365(9459):610-2.
7. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1996;334(15):952-7.
8. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation.* 2002;105(5):576-82.
9. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996;97(11):2601-10.
10. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Galiano Leone G, Bruni R, et al. Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension. *Int J Cardiol.* 2010;142(3):236-41.
11. Giannarelli C, De Negri F, Viridis A, Ghiadoni L, Cipriano A, Magagna A, et al. Nitric oxide modulates tissue plasminogen activator release in normotensive subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 2007;49(4):878-84.
12. Melikian N, Chowienzyk P, Maccarthy PA, Williams IL, Wheatcroft SB, Sherwood R, et al. Determinants of endothelial function in asymptomatic subjects with and without the metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2008;197(1):375-82.
13. National Heart, Lung, and Blood Institute in cooperation with The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment overweight and obesity in adults. The Evidence Report NIH Publication. 1998;98-4083.
14. Mion Jr D, Kohlmann Jr O, Machado CA, Amodeo C, Gomes MAN, Praxedes JN, et al. / Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Rev bras hipertens.* 2006;13(4):260-312.
15. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2005;111(5):697-716.
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(7):412-9.
17. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication. 2002;02-5215.
18. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OJ, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5.
19. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995;75(6):71B-74B.

20. 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(3):356-9.
21. Plavnik FL, Ajzen SA, Christofalo DM, Barbosa CS, Kohlmann O Jr. Endothelial function in normotensive and high-normal hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2007;21(6):467-72.
22. Oliveira EP, Souza MLA, Lima MDA. Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab*. 2005;41(4):237-43.
23. 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(7):1177-84.
24. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72(2):219-20.
25. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*. 2000;101(15):1780-4.
26. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation*. 2000;101(6):676-81.
27. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-904.
28. Winkler G, Lakatos P, Salamon F, Nagy Z, Speer G, Kovács M, et al. Elevated serum TNF-alpha level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients. *Diabet Med*. 1999;16(3):207-11.
29. 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*. 2002;25(3):626-40.
30. Lamarche B, Tchernof A, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA*. 1998;279(24):1955-61.
31. Lundman P, Eriksson MJ, Silveira A, Hansson LO, Pernow J, Ericsson CG, et al. Relation of hypertriglyceridemia to plasma concentrations of biochemical markers of inflammation and endothelial activation (C-reactive protein, interleukin-6, soluble adhesion molecules, von Willebrand factor, and endothelin-1). *Am J Cardiol*. 2003;91(9):1128-31.
32. Carvalho MH, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):304-12.
33. Rapp RJ. Hypertriglyceridemia: a review beyond low-density lipoprotein. *Cardiol Rev*. 2002;10(3):163-72.
34. Lin CY, Chen MF, Lin LY, Liao CS, Lee YT, Su TC. Insulin resistance is the major determinant for microalbuminuria in severe hypertriglyceridemia: implication for high-risk stratification. *Intern Med*. 2008;47(12):1091-7.