Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Copyright ® 2013 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Vol 50 ● Nº 2

TRABAJO ORIGINAL

Adiponectina, índice TG/c-HDL y PCRUS. Predictores de insulinorresistencia

Adiponectin, TG/HDL chol index and CRPhs. Predictors of Insulin resistance

Bonneau GA[1,2] *y Pedrozo WR*[1]

[1]*Ministerio de Salud Pública Provincia de Misiones,* [2]*Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales-Universidad Nacional de Misiones*

RESUMEN

El disturbio inicial de la insulinorresistencia (IR) parece centrarse en el tejido adiposo que es un órgano dinámico involucrado en muchos procesos fisiológicos y metabólicos. Expresa y secreta una gran variedad de péptidos activos, adipocitoquinas. En el presente estudio se propuso determinar la relación entre el índice TG/col-HDL, marcadores del metabolismo del tejido adiposo (Adiponectina) y de inflamación (PCRus) con la IR en una población urbana del interior del país. Se evaluaron 176 empleados de los 2 hospitales públicos de Posadas-Misiones, 117 mujeres y 59 hombres, con edades 49,01 ± 9,33 años. Se excluyeron los individuos que presentaban diabetes, hipotiroidismo o hipertiroidismo, enfermedad infecciosa, renal, hepática o neoplasias y embarazadas. Se les realizó una extracción sanguínea con 12 h de ayuno. Se determinó: Glucemia y triglicéridos (método enzimático colorimétrico final según Trinder), c-HDL (método homogéneo), Insulina (ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida en un equipo Immulite 2000-Siemmens), Adiponectina (anticuerpos monoclonales ALPCO immunoassays) y PCRhs (ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida en un equipo Immulite 2000 Siemmens). Todas las muestras se procesaron con calibradores, controles comerciales normal y patológico y control de calidad interno y externo. Se utilizó para el análisis de los datos el programa Epi Info 6.04d. El 17,2 % fue IR y el 45,7 % de la población presentó un descenso de adiponectina. La IR se asoció de forma significativa con Adiponectina ($p < 0.001$), PCRus ($p = 0.02$) y TG/colHDL ($p = 0,02$). Pero el parámetro que mejor se relacionó con la IR fue la concentración de Adiponectina en suero. Podríamos concluir entonces que la medición de esta hormona puede ser una herramienta útil para mejorar las estimaciones de riesgo actuales. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:78-83, 2013**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: insulinorresistencia, adiponectina, PCRus, índice TG/col HDL

ABSTRACT

The initial disturbance of insulin resistance appears to focus on adipose tissue which is a dynamic organ involved in many physiological and metabolic processes. Expresses and secretes a variety of active peptides, adipocytokines. The aim of this study was in urban population of the countryside, represented by employees of two public hospitals in the province of Misiones, to determinate the relationship between circulating levels of TG/HDL-c index, adipose tissue metabolism (adiponectin) and inflammatory markers (hsCRP) with insulin resistance metabolism. We evaluated 176 employees of 2 public hospitals in Posadas, Misiones, 117 women and 59 men, aged 49.01 ± 9.33 years. The exclusion criteria were subjects with diabetes, hypothyroidism or hyperthyroidism, infectious disease, renal or hepatic neoplasms and pregnant women. They performed

Recibido: 15-08-2012 Aceptado: 23-11-2012

Correspondencia: Graciela Bonneau, Av. Las Heras 2505, Posadas-Misiones. Tel: 0376-4467958
e-mail:gracielabonneau@yahoo.com.ar

a blood sample with 12 hours of fasting. Blood glucose (cv = 2.43 %) and triglycerides (cv = 2.45 %): were measured by enzymatic colorimetric method according to Trinder. HDL-c (cv = 3.41 %) by homogeneous method. Insulin (cv = 4,2 %) and the high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) (cv = 2,1 %) were determined by a chemiluminescent immunometric assay on a solid phase Immulite 2000-Siemmens. Adiponectin with monoclonal antibodies (ALPCO immunoassays). All samples were processed with calibrators, trade controls normal and pathological and control of internal and external quality. Statistic analysis was made by Epi Info 6.04d, with a 95 % confidence level and a significance level of < 0.05. 17.2 % of sample were IR and 45.7 % had decreased concentrations of adiponectin. We found that IR was associated with the Adiponectin ($p < 0.001$), hsCRP ($p = 0.02$) and TG/HDL-c index ($p = 0.02$). The parameter that best explained the event IR was serum adiponectin concentration. We can conclude that hormone's determination may improve a new opportunity current risk estimates. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:78-83, 2013**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: insulin resistance-adiponectin- CRPhs- index TG/HDL chol

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo. En la Argentina, en el año 2003, sobre un total de 302.064 muertes, 95.090 se produjeron por causas cardiovasculares[1]. En la provincia de Misiones, de acuerdo a datos aportados por el Ministerio de Salud Pública, correspondientes al año 2011 las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte con una razón de mortalidad proporcional del 28,3 % y su principal responsable es la enfermedad aterosclerótica[2]. En la actualidad, la aterosclerosis se considera un proceso inflamatorio crónico en el cual la disfunción endotelial juega un papel crucial. Se han definido y estudiado numerosos marcadores de riesgo que intervienen para su silencioso progreso a través del tiempo[3].

La insulinorresistencia (IR) promueve el desarrollo de aterosclerosis acelerada y puede definirse como una disminución de la respuesta o de la sensibilidad de los efectores de insulina para estimular el consumo normal de glucosa por las células[4]. La resistencia a la acción de esta hormona se compensa mediante un aumento en su secreción por parte de la célulaβ, resultando en la llamada "hiperinsulinemia compensadora" para mantener los niveles de glucemia adecuados[5]. Su presencia asociada a otros factores de riesgo, es un predictor universalmente aceptado de Diabetes tipo 2, y aún en individuos sin diabetes está asociada con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular[4].

Las concentraciones de triglicéridos plasmáticos (TG) y del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) se relacionan independientemente con la utilización de glucosa mediada por insulina. El índice TG/c-HDL se relaciona significativamente con esta medida de acción de la insulina, una estimación de uso general sustituta de IR[6]. Debido a que las mediciones de colesterol HDL y TG están estandarizados, mientras que no hay ninguno para la medición de la concentración plasmática de insulina, este índice podría ser una estimación indirecta muy útil para evaluar IR[7]. En el año 2003 la American Heart Association en conjunto con el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendaron la medición de PCR solo en pacientes que presentan un riesgo intermedio de padecer enfermedades cardiovasculares. Si bien, la evidencia apunta a que la sola presencia de niveles elevados de PCR aumentaría la probabilidad de enfermedades cardiovasculares, todavía está en discusión si es o no, un factor independiente de riesgo. Existen múltiples métodos de medición de la proteína C reactiva disponibles en el laboratorio de análisis clínicos. Para la utilidad de la PCR como pronóstico de enfermedad cardiovascular, se requiere de los métodos llamados "ultrasensibles", que pueden detectar concentraciones entre 0,15 y 20 mg/L. La proteína C reactiva medida por estas técnicas se conoce como hsPCR (high sensitive Protein C Reactive)[8].

El disturbio inicial de la IR parece centrarse en el adipocito y consiste en una incapacidad de esta célula para continuar acumulando ácidos grasos. Esta incapacidad sería secundaria a una propensión genética y a alteraciones alimentarias, entre otros factores y en este contexto, el adipocito se puede considerar un órgano endocrino secretor, ya que el "adipocito disfuncional" secreta un gran número de proteínas y péptidos bioactivos involucrados en la homeostasis de energía y en la regulación de funciones neuroendocrinas e inmunológicas, las que se llaman adipoquinas[9].

Las adipoquinas, actúan de forma autócrina, parácrina o endocrina para controlar varias funciones metabólicas y muchas de ellas están involucradas en la patogénesis de la IR[10].

La adiponectina, circula en plasma en concentraciones que oscilan entre 5 y 30 μg/mL y representa aproximadamente el 0,01 % del total de las proteínas plasmáticas[11].

Desde el descubrimiento de la adiponectina, numerosos grupos han reportado la existencia de una fuerte correlación negativa entre el nivel circulante de adiponectina y la IR, tanto en humanos como en animales y en estudios "in vivo" como "in vitro"[12-15].

Se observan niveles reducidos de adiponectina en una gran variedad de estados patológicos asociados a la IR, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular[16-18]. Sin embargo, aún se desconoce si los niveles bajos de adiponectina son la causa o la consecuencia de estas patologías[11,19].

El método de referencia o *gold standard* para la evaluación de la IR, es el clamp euglucémico-hiperinsulinémico, pero dado lo complicado de su realización, se han desarrollado distintas fórmulas matemáticas que significan una aproximación al clamp. Una de la más difundida es el índice HOMA que puede ser aplicado con una simple medida de insulina y glucemia en ayunas.

En el presente estudio se propuso determinar la relación entre el índice TG/col-HDL, marcadores del metabolismo del tejido adiposo (Adiponectina) y de inflamación (PCRus) con la IR en una población urbana del interior de la Argentina, representada por empleados de dos hospitales públicos de la provincia de Misiones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

El presente trabajo se desarrolló como parte de un proyecto en el que por el término de diez años se estudia una población aproximada de 1000 empleados públicos de dos instituciones: el Hospital "Dr. Ramón Madariaga" y el Hospital de Pediatría "Dr. Fernando Barreyro" de Posadas (Misiones), con el propósito de evaluar cada dos años los factores de riesgo cardiovascular y los hábitos de vida relacionados con aquellos. Se inició en 2001 y en los años 2011 y 2012, se estudió una muestra de 176 personas de la población en seguimiento, compuesta por 117 mujeres y 59 hombres con edad entre 25 y 74 años y una media ± DS de 49,01 ± 9,33 años.

Criterios de inclusión: Se incorporó a las personas que consintieron en participar de forma voluntaria.

Criterios de exclusión: No ingresaron los individuos que presentaban diabetes, hipotiroidismo o hipertiroidismo, enfermedad infecciosa, renal, hepática o neoplasias, embarazadas y aquellos que recibían medicación hipolipemiante.

Obtención de muestras

Se realizó una extracción sanguínea obtenida por punción venosa, con un ayuno de 12 horas, se colocó en tubos primarios con separador de fases procediéndose a apartar el suero en tubos secos y limpios para el autoanalizador, ésto se realizó dentro de las 2 h de extraidas las muestras, para las determinaciones bioquímicas.

Parámetros bioquímicos

Se determinó la concentración sérica de glucemia (Coeficiente de Variación [CV] = 2,43 %) y triglicéridos (CV= 2,45 %) con métodos enzimáticos colorimétricos de colorimetría final según Trinder. El c-HDL (CV= 3,41 %) por método homogéneo. Con estos dos últimos parámetros bioquímicos, se calculó el índice TG/c-HDL, considerando a un valor ≥ 3 como aumentado. Las muestras fueron procesadas en un autoanalizador "Dimension RxL Max clinical chemistry system", los equipos y reactivos fueron de Siemmens. Se trabajó con calibradores y sueros controles normal y patológico comerciales, con control de calidad interno de "pool" de sueros preparado en el laboratorio central del Hospital Dr. Ramón Madariaga. También se realizó control de calidad externo por suscripción a la Fundación Bioquímica Argentina y al CEMIC.

Las determinaciones de PCRus (Proteína C Reactiva ultrasensible) (CV= 2,1 %) e Insulina (CV= 4,2 %) se realizaron con un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida en un equipo Immulite 2000 Siemmens.

Se consideró para PCRus que valores < a 1 mg/lt eran de bajo riesgo, entre 1 y 3 mg/lt riesgo medio y > 3 mg/lt de alto riesgo.

Con los datos de Glucemia e Insulinemia se calculó el índice de IR, HOMA (Homeostasis Model Assessment = insulina en ayunas (μU/ml) x glucosa en ayunas (mmol/l)/22,5) y se tomó como valor de corte para IR ≥ 2,6 (20).

Los niveles plasmáticos de Adiponectina se evaluaron por el equipo ALISEI v 2.2 (autoanalizador automático de enzimoinmunoensayo en microplaca-SEACP SRL -Florencia, Italia) empleando anticuerpos monoclonales (ALPCO immunoassays) (CV = 3,2 %). Se tomo como valor de corte para Adiponectina, valores < 5 ug/ml como disminuidos y valores ≥ 5 ug/ml como normales[11].

Análisis Estadístico

Se evaluó la distribución de la población con el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. De acuerdo a esto para el análisis descriptivo de las variables no paramétricas se utilizaron medianas y percentiles. Se utilizó para el análisis de comparación entre grupos la prueba de U Mann Withney. Se realizó análisis multifactorial mediante regresión logística con la finalidad de identificar a las variables que explicaban de manera independiente la IR. Los resultados se analizaron con los programas estadístico Epi Info 6.04d. Todos los análisis se realizaron con un 95 % de confianza y un nivel de significación < 0,05.

Reparos éticos

Se informó debidamente a los participantes acerca de sus derechos como sujetos en investigación, así como de la confidencialidad de los datos y firmaron su consentimiento antes de iniciar el estudio, basado en la declaración de Helsinki.

Este trabajo cuenta con la aprobación de los Comité de Docencia e Investigación y de Bioética de los dos hospitales.

A quienes participaron en el estudio se les entregó sus resultados y se asistieron por un profesional médico clínico, cardiólogo o endocrinólogo, según fuera el caso y a su vez se consultó con un nutricionista para un plan alimentario adecuado a individuo. Se programaron una serie de actividades físicas con profesores de gimnasia para los participantes.

RESULTADOS

Se encontró que del total de los individuos estudiados, el 17,2 % era IR y el 45,7 % de la población presentaba concentraciones de adiponectina disminuida.

DISCUSIÓN

Las actuales escalas de riesgo presentan limitaciones para predecir la probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares. Para identificar de manera simple a individuos con resistencia a la insulina y mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiometabólica en relación con IR, se propuso al índice TG/c-HDL, es un cálculo extremadamente simple, económico, de aceptable sensibilidad y especificidad, que se realiza con los análisis de rutina. Por esta razón se incluyó este parámetro en nuestro estudio y se encontró que había asociación con la IR en nuestros empleados hospitalarios.

Es importante destacar que, las concentraciones de adiponectina sérica se asociaron con una alta significancia con la IR, este dato coincide con estudios previos en los que se destaca que desde el descubrimiento de esta hormona, numerosos grupos han reportado la existencia de una fuerte correlación negativa entre el nivel circulante y la IR, tanto en humanos como en animales, tanto en estudios "in vivo" como "in vitro"[11-13]. Aún se desconoce si los niveles bajos de adiponectina son la causa o la consecuencia de estas patologías, es interesante especular que la variación genética puede disminuir los niveles circulantes de la adiponectina y por lo tanto predisponer a la IR, pero también se ha observado que una vez que la IR se desarrolla, la supresión de los niveles circulantes de adiponectina se intensifica, y ésto podría ser por la existencia de la susceptibilidad genética a la IR conferidos por los polimorfismos del gen ADIPOQ[9,11].

Gran parte del trabajo para investigar estas posibilidades queda por hacer pero, al menos, la evidencia hasta la fecha advierte que la disminución de esta hormona es común en la IR.

Tabla I. Características bioquímicas de los 176 individuos del estudio

Variables	Mediana (P25-P75)
Glucemia en ayunas (mg/dl)	82 (73 – 90)
Insulinemia en ayunas (µU/ml)	4,02 (2,01 – 8,40)
HOMA-IR	0,81 (0,43 – 1,84)
Índice Triglicéridos/c-HDL	2,46 (1,51 – 3,77)
Adiponectina total (µg/ml)	5,47 (3,82 – 7,96)
PCRus (mg/lt)	2,40 (3,82 – 7,96)

Referencias: P25: percentilo 25- P75: percentilo 75.

Tabla II. Insulinorresistencia y su relación con el índice TG/col-HDL, Adiponectina y PCRus, en empleados hospitalarios (n = 176)

Variables		Mediana (P25 - P75)	U de Mann Withney	p
TG/col-HDL	IR	4,79 (3,10-5,98)	2442	0.020
	IS	2,42 (1.02-3,98)		
Adiponectina	IR	4,15 (2,18-5,97)	1862	< 0,001
	IS	5,87 (4,03-8,50)		
PCRus	IR	3,30 (2,20-5,70)	2508	0,020
	IS	2,20 (0,80-4,70)		

Referencias: IS: insulino sensible- IR: insulinorresistente

Tabla III. Predictores de Insulinorresistencia hallados por análisis de regresión logística en empleados hospitalarios (n=176)

	B	DS	Estadístico	p
Constante	-14,78	3,558	17,23	<0,001
Adiponectina total	**-3,68**	**0,115**	**9,91**	**<0,001**
PCRus	-0,067	0,441	0,44	NS
Índice triglicéridos/c-HDL	0,015	0,032	0,24	NS

Referencias: ***a.*** *variable dependiente: insulinorresistencia.* ***b.*** *Variables independientes: Adiponectina, PCR hs, índice triglicéridos/col-HDL. DS: desviación estándar.*

Aunque la PCRus circulante es un marcador de inflamación, no se ha confirmado que representa un verdadero predictor de evento cardiovascular y existen propuestas controvertidas al respecto[8,21-23]. Cuando se evaluaron los niveles de PCRus en nuestra población, se encontró que tenían una asociación significativa con la IR.

No obstante, cuando se evaluaron todas las variables de forma independiente para individualizar cuál explicaba mejor la IR o tenía una mayor predicción del evento, se encontró que solo se vinculaba con la concentración sérica de adiponectina.

Algunos estudios[23,24], demuestran que los niveles bajos de adiponectina están asociados con un mayor riesgo a desarrollar ECV, pero solo en los individuos que son IR y que la adiponectina tiene un papel importante en su fisiopatología. Además, el estudio REFERENCE[23] encuentra que el 35 % de los pacientes que habían sufrido un evento tenían un SCORE de alto riesgo, por lo tanto es un reto encontrar otras medidas que ayuden a predecir los eventos.

La información científica reportada hasta la fecha por diferentes grupos de estudio, avalan que la adiponectina es un recurso útil para mejorar la predicción del riesgo.

CONCLUSIONES

En la población que se estudió, el parámetro que mejor se relacionó con el fenómeno de IR fue la concentración sérica de adiponectina. Y esto es de singular importancia si se advierte que uno de cada cinco individuos, que participaron del estudio, fue insulinorresistente de acuerdo al HOMA-IR.

Agradecimientos: A Siemmens Healthcare por donar reactivo. A la fundación Alberto J. Roemmers por el subsidio para la compra de reactivo. A los empleados hospitalarios por la buena predisposición a participar de este trabajo. Al grupo GEIFRAM por su participación en la recolección de datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ferrante D, Virgolini M.** Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. Rev Argent Cardiol 75:20-29, 2007
2. Defunciones según grupo de edad, sexo y causa de muerte. Dirección de Estadísticas - Ministerio de Salud Pública de la provincia de Misiones. 2011.
3. Salud Mundial: Retos Actuales. Informe sobre la Salud en el Mundo. 2002. http://www.who.int/evidence/bod/en/

4. **Muniyappa R, Montagnani M, Koh K, Quon MJ.** Cardiovascular Actions of Insulin. Endocrine Reviews 28:463-91, 2007
5. **Rojas J, Bermúdez V, Leal E, Cano R, Luti Y, Acosta L, Finol F, Aparicio D, Arraiz N, Linares S, Rojas E, Canelón R, Sánchez D**. Insulinorresistencia e Hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. AVFT Caracas 27, 2008
6. **McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM.** Is there a simple way to identify a individuals con increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 96:399-404, 2005
7. **Salazar M, Carbajal H, Espeche W, Leiva Sisnieguez C, Balbín E, Dulbecco C, Aizpurúa M, Alberto G. Marillet and Gerald M.** Reaven. Relation Among the Plasma Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration Ratio, Insulin Resistance, and Associated Cardio-Metabolic Risk Factors in Men and Women. Am J Cardiol, 2012
8. **Samia M.** The Clinical Utility of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease and the Potential Implication of JUPITER on Current Practice Guidelines. Clin Chem 55:219-28, 2009
9. **Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GL.** Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin: potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. J Biol Chem 277:195-219, 2002
10. **Kershaw EE, Flier JS.** Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 89:2548-56, 2004.
11. **Elissondo N, Gómez Rosso L, Maidana P, Brites F.** Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. Acta Bioquím Clín Latinoam 42:17-33, 2008
12. **Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, MatsuzawaY, Matsubara K.** cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor,apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). Biochem Biophys Res Commun 221:286-89, 1996
13. **Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K.** The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med 7:941-46, 2001
14. **Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L.** Endogenous glucose production is inhibited by adipose-derived protein Acrp30. J Clin Invest 108:1875-81, 2001
15. **Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y.** Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 20:1595-99, 2000
16. **Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N.** Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23:85-9, 2003
17. **Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H.** Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. Hypertension 42:231-34, 2003
18. **Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J.** Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun 257:79-83, 1999
19. **Cook JR, Semple Robert K.** Hypoadiponectinemia-Cause or Consequence of Human "Insulin Resistance"? J Clin Endocrinol Metab 95:1544-54, 2010
20. **Bonneau G, Castillo Rascon MS, Pedrozo W, Ceballos B, Leiva R, Blanco N, Berg G.** Presencia de insulinorresistencia en Síndrome Metabólico. Rev Argent Endocrinol Metab 43:215-22, 2006
21. **Despre´s JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rode´s-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P.** Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28:1039-49, 2008
22. **Gelaye B, Revilla L, Lopez T, Suarez L, Sanchez SE, Hevner KE, Fitzpatrick AL, Williams MA.** Association between insulin resistance and c-reactive protein among Peruvian adults. Diabetology & Metabolic Syndrome 2:30-6, 2010
23. **Barriosa V, Gómez-Huelgasb R, Rodríguez R y Pablos-Velascod P.** Adiponectina, un factor de riesgo cardiovascular emergente. Estudio REFERENCE. Rev Esp Cardiol 61:1159-67, 2008
24. **Hivert MF, Sullivan L M, Shrader P, Fox C S, Nathan D M, D'Agostino R B, Wilson P, Kowall B, Herder C, Meisinger C, Thorand B, Rathmann W, Meigs JB.** Insulin resistance influences the association of adiponectin levels with diabetes incidence in two population-based cohorts: the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) S4/F4 study and the Framingham Offspring Study. Diabetologia 54:1019-24, 2011