

Presencia de síndrome metabólico en ratas inducido por distintas concentraciones de plomo

Gabriela Feldman¹, Sergio Chain², Norma Soria³, Néstor Bautista⁴, Nora Martínez Riera⁵

Resumen

Introducción. El plomo (Pb) y otros agentes ambientales son capaces, por mecanismos bioquímicos, de producir alteraciones del perfil glucídico y lipídico, y generar hipertensión arterial, la cual se produce por lesión directa sobre el endotelio y/o indirecta, renal.

Objetivos. Determinar la presencia de componentes bioquímicos, antropométricos y de presión arterial como elementos constitutivos del síndrome metabólico, en ratas tratadas con distintas concentraciones de plomo.

Material y método. Se trabajó con ratas Wistar, tratadas con 25, 100, 250, 500 y 1000 ppm de acetato de plomo en el agua de bebida, en distintos tiempos según la concentración de Pb y controles libres del metal (n=6 cada grupo). Laboratorio toxicológico: ALA-D (ácido delta amino levulínico deshidratasa) y plomo en sangre. Se determinaron en plasma niveles de triglicéridos, colesterol, colesterol HDL, hemoglobina (Hb) glicosilada y glucosa. Se midieron presión arterial sistólica y peso.

Resultados. Todas las ratas tratadas con las distintas concentraciones de Pb presentaron un aumento del peso. La glucemia, el colesterol total y los triglicéridos plasmáticos se elevaron en los grupos tratados con 25, 500 y 1000 ppm, no así en los controles, lo mismo ocurrió con la Hb glicosilada (p<0,03). Se observó un descenso del colesterol HDL. La presión arterial se elevó en todos los grupos con respecto al grupo control (p<0,03). A mayor concentración de plomo, todos los elementos constitutivos estudiados del síndrome metabólico sufren modificaciones de manera creciente.

Conclusiones. El plomo, en distintas dosis, modifica el normal funcionamiento del metabolismo de los lípidos y sus respectivas concentraciones séricas; siendo uno de los factores no convencionales de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, al inducir síndrome metabólico.

Insuf Card 2011;(Vol 6) 3:112-116

Palabras clave: Síndrome metabólico - Plomo - Modelo experimental

¹ Médico. Especialista en Cardiología.

Fellow Research en Unidad de Injurias Vasculares. *The Heart Institute*. Londres. Inglaterra.

Especialista en Ecocardiografía y Doppler vascular periférico en el marco de la carrera Universitaria de Diagnóstico por Imágenes del Centro Radiológico L.M. Collado. Tucumán. República Argentina.

Jefe de Trabajos Prácticos. Cátedra de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

² Médico. Especialista en Cardiología.

Certificado del Curso de Eco-Doppler Cardíaco y Vascular de la *International Cardiac Doppler Society*.

Doctor en Medicina. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata.

³ Diplomada en Salud Ambiental. Carrera de Especialización en Docencia Universitaria.

Jefe de Trabajos Prácticos Cátedra de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

⁴ Médico. Cátedra de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. República Argentina.

⁵ Bioquímica. *Master* Universitario en Toxicología. Universidad de Sevilla. España.

Diplomada en Salud Ambiental. 2002.

Diplomada en Educación Médica. 2002.

Profesora Asociada a cargo de la Cátedra de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Director de Proyecto de Investigación evaluado y subsidiado por El Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Institución: Cátedra de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Correspondencia:

Cátedra de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán.

Av. Roca 1900. CP 4000, San Miguel de Tucumán. Tucumán, República Argentina.

Tel.: (381) 4360214. Int.34

E-mail: norymar@arnet.com.ar

Recibido: 16/11/2010

Aceptado: 20/07/2011

Summary

Presence of metabolic syndrome induced by different concentrations of lead in rats

Background. Lead and other environmental agents can produce, by biochemical mechanisms, alterations in carbohydrate and lipid profile and generate high blood pressure, which is produced by direct injury in endothelium and/or indirect kidney damage.

Objectives. To determine the presence of biochemical, anthropometric components and elevation of blood pressure as constituent elements of metabolic syndrome in rats treated with different concentrations of lead.

Material and method. We worked with Wistar rats, treated with 25, 100, 250, 500, 1000 ppm of lead acetate in drinking water at different times depending on the concentration of lead and other group of metal-free water (control) (n=6 each group). Toxicological laboratory: ALA-D (Delta-aminolevulinic acid dehydratase) and lead in blood. Plasmatic determinations of triglycerides, total cholesterol, HDL cholesterol, glycosylated hemoglobin (Hb) and glucose were done. Systolic blood pressure and weight were measured.

Results. All rats treated with different concentrations of lead presented an increase in weight. Glucose, total cholesterol, triglycerides were elevated in treated groups with 25, 500 and 1000 ppm, not so in controls, the same thing happened with glycosylated Hb ($p < 0.03$). A decrease in HDL cholesterol was observed. Blood pressure was raised in all lead treatments groups and not in control group ($p < 0.03$). In lead highest concentration, all the constituent elements of the studied metabolic syndrome suffer increasingly modifications.

Conclusions. Lead in different doses modifies the normal functioning of lipids metabolism and their respective concentrations of serum; inducing metabolic syndrome, it would be one of unconventional, atherosclerotic cardiovascular disease risk factors.

Keywords: Metabolic syndrome - Lead - Experimental model

Resumo

Presença de síndrome metabólica em ratos induzidos por diferentes concentrações de chumbo

Introdução. Chumbo e outros agentes ambientais são capazes de mecanismos bioquímicos de alterar seu perfil de glicose e lipídios, além de gerar pressão arterial elevada, que é causada por lesão direta ao endotélio e/ou danos indiretos, renal.

Objetivos. Determinar a presença de componentes bioquímicos, antropométricas e de pressão arterial como elementos constituintes da síndrome metabólica em ratos tratados com diferentes concentrações de chumbo.

Material e métodos. Nós trabalhamos com ratos Wistar tratados com 25, 100, 250, 500 e 1000 ppm de acetato de chumbo na água de beber em momentos diferentes, dependendo da concentração de chumbo e controles livre do metal (n=6 cada grupo). Laboratório de toxicologia: ALA-D (ácido delta amino levulínico desidratasa) e chumbo no sangue. É determinado a plasma níveis de triglicérides, colesterol, HDL-colesterol, hemoglobina glicosilada e glicose. Nós medimos a pressão arterial sistólica e peso.

Resultados. Todos os ratos tratados com diferentes concentrações de chumbo mostraram um aumento no peso, plasmáticas de glicose, colesterol total e triglicérides foram elevadas nos grupos tratados com 25, 500 e 1000 ppm, mas não nos controles, assim como hemoglobina glicosilada ($P < 0,03$). Houve um declínio nos níveis de colesterol HDL. A pressão arterial subiu em todos os grupos com o grupo controle ($P < 0,03$). A maior concentração de chumbo, todos os elementos constituintes estudados da síndrome metabólica são mais elevados.

Conclusões. Chumbo, em diferentes doses, altera o funcionamento normal do metabolismo de lipídios e suas concentrações séricas, sendo um da doença aterosclerótica não convencional cardiovascular, para induzir a síndrome metabólica.

Palavras-chave: Síndrome metabólica - Chumbo - Modelo experimental

Introducción

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica surge como consecuencia de la asociación de diferentes factores de riesgo, que interactuando entre sí, generan el riesgo cardiovascular global. Estos factores pueden evolucionar a enfermedad cardiovascular aterosclerótica, considerada hoy, un

problema de salud pública tanto en países industrializados como en vías de desarrollo.

Una forma práctica de agrupar los factores de riesgo es considerar a algunos de ellos dentro del síndrome metabólico (SM), en general, todas las sociedades científicas tratan de identificar el menor o mayor riesgo de los pacientes según el número de componentes presentes^{1,2}. Con la presencia

de ciertos marcadores de riesgo de fácil detección, se puede evaluar a la población que tiene entre dos y tres veces más probabilidades de padecer enfermedad aterosclerótica y cinco veces más de padecer diabetes tipo II³.

Una serie de factores de riesgo coronario, que incluyen intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertensión arterial (HTA) y perfil lipídico alterado, definen el síndrome metabólico⁴. Otras alteraciones se fueron sumando, como obesidad abdominal, presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas e incremento en las concentraciones de ácido úrico. El componente patogénico, causal de la enfermedad, es la insulino-resistencia, es decir la incapacidad de una cantidad conocida de insulina de incrementar la entrada y utilización de la glucosa por parte de los tejidos tales como el hígado, el músculo y el tejido adiposo; por lo que este tejido se convierte en un agente inflamatorio y protrombótico. La importancia de la detección del síndrome metabólico radica en que las personas que lo padecen presentan un riesgo elevado de sufrir enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y diabetes^{5,6}.

Los criterios diagnósticos para el SM han sido modificados reiteradamente tras la publicación de algunos estudios que demuestran diferencias importantes en el rendimiento de cada definición para detectar los individuos con alto riesgo cardiovascular⁷⁻⁹. En 2001, el plan de adultos III del *National Cholesterol Education Program* (ATP-III) definió al SM según variaciones metabólicas, género y edad¹⁰. Posteriormente, ésta fue modificada conjuntamente por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* y la *American Heart Association* (AHA), en la que fueron incluidos los pacientes con alteración en la glucosa en ayunas (glucemia ≥ 100 mg/dL) o aquellos que no cumplieran los criterios metabólicos, hipertrigliceridemia, hiperglucemia o colesterol de alta densidad (HDL) bajo y/o que estuvieran recibiendo medicación para estas anormalidades¹¹. Según la más reciente definición de la *International Diabetes Federation* (IDF), además de la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: glucemia en ayunas elevada o diagnóstico previo de diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, tensión arterial elevada, o tratamiento específico para alguna de estas anormalidades; la presencia de obesidad central es un requisito indefectible para el diagnóstico del SM¹²⁻¹⁵.

Metales como el plomo, producen patologías físicas y mentales de gran polimorfismo, por ser acumulativos en el organismo y en el medio ambiente. La tendencia al incremento en la producción y consumo de plomo en América Latina ha aumentado el riesgo en la exposición y daños en la salud de la población. Es por ello importante la caracterización de las fuentes contaminantes del metal tanto laborales como ambientales, siendo las más comunes las que involucran procesos industriales, los cuales utilizan plomo o productos que lo contienen¹⁶.

Los problemas de salud derivados de esta exposición han sido ampliamente estudiados, una vez que el plomo ingresa al organismo, se distribuye a los diferentes tejidos, unido a los grupos sulfhidrilos de las proteínas; el resultado de su toxicidad es debido a que al ser un ion bivalente, com-

pite con el calcio produciendo efectos sobre los sistemas hematopoyético, hepático, renal, reproductivo, gastrointestinal y nervioso. Actúa inhibiendo la síntesis del hem lo que desencadena una anemia hipocrómica. Se deposita en huesos intercambiándose con el calcio, acumulándose en el tejido óseo en un 95% y éste se puede convertir en una reserva que mantiene el metal por períodos prolongados, hasta de 10 años¹⁷⁻¹⁹.

Agentes ambientales tales como los metales pesados, entre ellos el plomo, pueden por mecanismos bioquímicos, producir alteraciones del perfil glucídico y lipídico, con generación de HTA por mecanismos de lesión directa del endotelio o indirecta por lesión renal. Estudios recientes consideran al plomo como factor de riesgo cardiovascular, al ser capaz de alterar diversos parámetros bioquímicos pro ateroscleróticos: perfil lipídico, sustancias protrombóticas, etc. Estos actúan sobre el endotelio que es dañado directamente por la difusión del metal, lo que predispone a la presencia de otros factores de riesgo como HTA y favorece el daño bioquímico, fundamentalmente, produciendo alteraciones en el perfil lipídico: aumento del colesterol total y triglicéridos, aumento de colesterol-LDL y disminución de la fracción colesterol-HDL¹⁸⁻²².

El estudio de la asociación: plomo-perfil bioquímico pro aterosclerótico y todos sus componentes constituye un grupo muy importante de enfermedades crónicas, que si bien no siempre son mortales, tienen un fuerte impacto en la calidad de vida de las personas.

Objetivos

Determinar la presencia de componentes bioquímicos del síndrome metabólico, componentes antropométricos y elevación de presión arterial en ratas tratadas con 25, 100,250, 500 y 1000 ppm de acetato de plomo.

Material y método

Se trabajó con ratas blancas adultas, de la cepa Wistar, alimentadas con dieta estándar y agua *ad libitum*, las mismas fueron mantenidas a temperatura ambiente constante de $22^{\circ} \pm 2^{\circ} C$, con humedad relativa ambiente del 50% y ciclos de luz/oscuridad con intervalos de 12 horas: de 7 a 19 hs y de 19 a 7 hs. Se formaron cuatro grupos con n=06 cada uno: dosis de 25, 100, 250, 500, 1000 ppm de acetato de plomo (AcPb) durante un período de tiempo de 3 meses; dosis de 1000 ppm de AcPb durante un período de tiempo de 2 meses y el último grupo, control con agua libre de plomo. Se realizó la extracción de sangre venosa en tubos de vidrio heparinizados para las determinaciones de plumbemia: por espectrofotometría de absorción atómica-atomización electrotrémica. (Convenio con CENATOXA Centro de Asesoramiento toxicológico Analítico; Universidad de Buenos Aires, Cátedra de Toxicología y Química Legal y ALA-D eritrocitaria -ácido delta amino levulínico deshidratasa-), empleando el método espectrofotométrico de Burch, H.B.

Tabla 1. Marcadores biológicos de exposición a sales de plomo

Ratas	ALA-D (U/L)	Plombemia (ug/dl)
Controles s/Pb	17± 3,5	2,8±1,1
c/ 25 ppm AcPb	13± 2,5	4,5±1,5
c/ 100 ppm AcPb	11± 0,8	6,4±1,5
c/ 250 ppm AcPb	9,0± 1,4	6,8±2,1
c/ 500 ppm AcPb	7,6± 0,8	9,5±1,0
c/ 1000ppm AcPb	6,4± 0,9	16,5±3,8

ALA-D: ácido delta amino levulínico deshidratasa. Hb: hemoglobina. Pb: plomo. AcPb: acetato de plomo.

and Siegel, A.L. (valores de referencia 15 a 30 U/L), como marcadores biológicos de exposición al plomo.

Se extrajo sangre sin anticoagulante para la determinación en suero de: glucemia, hemoglobina (Hb) glicosilada, colesterolemia, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, se realizaron con *kits* específicos para espectrofotometría (Merck, Biosystems, Wiener lab, etc.)²⁰.

Todos los grupos fueron pesados semanalmente, y al final del tiempo previsto se realizó la toma de presión. Estadística Mann Whitney.

Resultados

En la Tabla 1 se presentan los marcadores biológicos de exposición a sales de plomo (AcPb).

En todas las concentraciones del grupo tratado con AcPb, los niveles de presión arterial sistólica aumentaron paulatinamente a lo largo de todo el período experimental y alcanzaron diferencias significativas respecto del grupo control no tratado con AcPb ($p<0,025$).

Como puede observarse en la Tabla 2, las ratas tratadas con las diferentes concentraciones del metal desarrollaron HTA ($p<0,025$), elevación de colesterol total ($p<0,03$); elevación de colesterol LDL ($p<0,03$), hipertrigliceridemia ($p<0,02$), aumento de glucemia ($p<0,003$) y Hb glicosilada ($p<0,036$). No existió diferencia significativa en colesterol HDL entre el grupo control y el de ratas con 25 ppm de AcPb, pero sí

se encontró diferencia significativa ($p<0,04$) en el resto de los grupos tratados (100, 250, 500, 1000 ppm de AcPb).

Todos los grupos tratados con distintas concentraciones de plomo presentaron a lo largo del estudio un incremento progresivo de peso, siendo estadísticamente significativo el aumento con respecto al grupo control ($p<0,003$).

Estos datos, tomados en conjunto, conforman los criterios clínicos de diagnóstico para síndrome metabólico según el *Tercer Informe del Panel de Expertos ATP III*, siendo en este modelo, el plomo, el inductor del mismo.

Discusión

Sin duda, las dos entidades más relacionadas con el desarrollo de la patología cardiovascular son el síndrome metabólico y la disfunción endotelial; aún está pendiente definir si ambas patologías son una causa de la otra, si simplemente coexisten, o bien si son una misma enfermedad con diferente expresión en el curso de la misma.

La insulinoresistencia está relacionada con la patogénesis de la dislipidemia, y se presenta principalmente con hipertrigliceridemia y bajos niveles de colesterol de alta densidad²¹.

El plomo constituyó en este trabajo un factor capaz de alterar diversos parámetros bioquímicos, encontrando la presencia de componentes bioquímicos del síndrome metabólico: hiperglucemia, colesterol total elevado, LDL elevado, HDL bajo, triglicéridos elevados y componentes antropométricos con aumento de peso. Observando elevación en la presión arterial entre controles y ratas experimentales. El SM o insulinoresistencia constituye un predictor de aumento de morbilidad y mortalidad cardiovascular, nos proporciona la posibilidad del diagnóstico precoz del daño endotelial y cardiovascular ya que es una señal clínica temprana²³; de acuerdo a los resultados de este trabajo es un factor que debe ser evaluado en expuestos al plomo. Diversos investigadores, utilizando modelos experimentales con animales, mostraron que la exposición al plomo en distintas dosis, modifica el normal funcionamiento del metabolismo de los lípidos y sus respectivas concentraciones séricas, lo que podría acarrear serios trastornos circulatorios^{24,25}.

Tabla 2. Componentes del síndrome metabólico

Ratas	Colesterolemia (gr/l)	Triglicéridos (gr/l)	Hb glicosilada (%)	Glucemia (gr/l)	Presión arterial (mm Hg)
Controles s/Pb	0,68 (0,63-0,96)	0,97 (0,86-1,04)	2,33 (1,6-2,8)	0,98(0,74-0,94)	80
c/ 25 ppm AcPb	0,77 (0,78-0,81)	1,28(0,86-1,45)	5,4 (4,8-5,8)	1,19(1,08-1,28)	120
c/ 100 ppm AcPb	1,20 (1,17-1,25)	1,54 (0,98-1,98)	7,2 (6,1-7,0)	1,18(1,07-1,42)	120
c/ 250 ppm AcPb	1,81 (1,63-1,91)	1,28(1,26-1,30)	9,25 (7,8-9,4)	1,28 (1,01-1,61)	130
c/ 500 ppm AcPb	1,70 (1,73-1,82)	1,60 (1,19-1,76)	13,4(12,1-14,8)	1,36(1,02-1,87)	135
c/ 1000 ppm AcPb	2,26 (2,19-2,25)	1,80 (1,60-1,90)	11 (11,0-12,0)	1,62(1,34-1,73)	140

Hb: hemoglobina. Pb: plomo. AcPb: acetato de plomo.

Conclusiones

En este modelo experimental, observamos que la administración de distintas concentraciones de acetato de plomo indujo el cuadro característico del SM y cambios cardiovasculares, como aumento de la presión sistólica. Los datos confirman el desarrollo del modelo experimental patológico y sugieren que el plomo, es un metal acumulativo, que participa activamente en la génesis de esta patología crónica²⁶⁻³¹.

El estudio de la asociación riesgo cardiovascular y exposición a plomo y todos sus componentes constituye un grupo muy importante de enfermedades crónicas, que si bien no siempre son mortales, tienen un fuerte impacto en la calidad de vida de las personas. Al constituir las enfermedades cardiovasculares uno de los problemas sanitarios más relevantes de la sociedad contemporánea, con cifras de alto impacto epidemiológico en sus secuelas de muerte e invalidez, es lógico que generen una permanente preocupación que conduzca a la búsqueda de las distintas etiologías. Es por ello que el estudio de contaminantes ambientales como el plomo, asociado a patologías cardiovasculares, requiere un abordaje continuo, sistemático y transdisciplinario de esta problemática, lo que permitirá generar nuevos conocimientos en cada una de las disciplinas involucradas para lograr nuevas estrategias de prevención.

Referencias bibliográficas

1. Valeff E. Riesgo cardiovascular global. 4to. Congreso Virtual de Cardiología - 4th. Virtual Congress of Cardiology. Noviembre 2005.
2. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
3. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome: Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33:283-303.
4. Acosta AM, Escalona M. Síndrome metabólico. Revisión 1999-2006. Disponible en <http://www.labnutrición.com>
5. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association's Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1998;97:1876-1887.
6. Eckel RH. Obesity in heart disease. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997;96:3248-3250.
7. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;94:857-862.
8. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, et al. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990;120:963-969.
9. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999;100:988-998.
10. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
11. Grundy SM, Cleeman JI, 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(17):2735-52.
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome. A new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059-62.
13. Alonso AL, Munguia-Miranda C, Ramos-Ponce D, Hernandez-Saavedra D, Kumate J, Cruz M. Waist perimeter cutoff points and prediction of metabolic syndrome risk. A study in a Mexican population. *Arch Med Res* 2008;39(3):346-51.
14. Barbosa PJ, Lessa I, de Almeida Filho N, Magalhaes LB, Araujo J. Criteria for central obesity in a Brazilian population: impact on metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(4):407-14.
15. Garcia RG, Cifuentes AE, Caballero RS, Sanchez L, Lopez-Jaramillo P. A proposal for an appropriate central obesity diagnosis in Latin American population. *Int J Cardiol* 2006;110(2):263-4.
16. Danza F. Contaminación por plomo. Informe elaborado por la comisión de Salud ocupacional. 2000. Sindicato médico del Uruguay.
17. Corey G, Galvan L. Serie Vigilancia 8: Plomo. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. OPS/OMS. Mexico. 1989.
18. Hu H. Revisión de los efectos de la exposición a plomo sobre la Salud. En Hernández-Avila M, Palazuelos Rendón E. Intoxicación por plomo en México: prevención y control. Perspectivas en Salud Pública. INSP y Depto. Distrito Federal 1995. 25-45.
19. Sullivan L. Speech by Secretary of US Department of Health and Human Services on lead poisoning. 1991. Presented at its Annual Conference on Childhood lead poisoning. October 7. Washington D.C.
20. Sant Yacumo RA, Martínez Riera N, Riera de Martínez Villa N. Perfil lipídico y otros factores de riesgo aterogénicos en ratones expuestos a bajas concentraciones de Plomo. *Acta Bioquímica Latinoamericana* 2003;37:395-400.
21. Feldman G, Aguilar G, Martínez Riera N, Riera N. Estudio de las alteraciones en la conducción cardíaca en intoxicados con plomo. *Revista de la Facultad de Medicina de Tucumán* 2006;7(2):6-9.
22. Feldman G, Martínez Riera N. Correlación ecográfica y bioquímica de marcadores de riesgo cardiovascular en intoxicados con plomo. *RETEL (en línea)* 2008;14:2-12.
23. Adegbesan B, Adenuga G. Effect of lead exposure on liver lipid peroxidative and antioxidant defense systems of protein-undernourished rats. *Biol Trace Elem Res* 2007;116(2):219-25.
24. Dursun N, Arifoglu C, Sürer C, Keskinol L. Blood pressure relationship to nitric oxide, lipid peroxidation, renal function, and renal blood flow in rats exposed to low lead levels. *Biol Trace Elem Res* 2005;104(2):141-9.
25. Wiener Lab. Vademecum. Manuales de instrucciones y sistemas analíticos. Wiener Lab. Rosario, Argentina. Disponible en <http://www.wiener-lab.com.ar/wienerw/vademecum.vsp>
26. Biosystems. Albúmina (Microalbuminuria) Látex. Cod 13324. Disponible en: <http://www.biosyst.com.ar>
27. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1004-10.
28. Ritz E, Tarng DC. Renal disease in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(5):11-8.
29. Jian-Jun Wang, Ging Gao, et al. The metabolic syndrome defined by factor analysis and incident type 2 diabetes in a Chinese population with high postprandial glucose. *Diabetes Care* 2004;27:2429-2437.
30. Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 2001;103(23):2810-5.
31. Martínez Riera N, Sant Yacumo R, Riera de Martínez Villa N. Efectos de la exposición a bajas concentraciones de plomo en ratones sobre diferentes parámetros bioquímicos. *Rev Toxicol* 2001;18:82-86.