



Características del hiperinsulinismo en la enfermedad coronaria

- Oscar Manuel Alba Mendoza MD. Docente Adscrito, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Clínica San Pedro Claver - ISS
- Juan José Navia MD. Director Científico y Alberto Calle MD. Departamento Médico. Clínica Shaio. Santafé de Bogotá, D. C.

El síndrome de resistencia a la insulina - hiperinsulinemia (IRS) ha sido descrito como predictor importante de enfermedad coronaria (EC) cuya morbi-mortalidad ocupa el primer lugar en Colombia (30% de las muertes). Se realizó un estudio para caracterizar y definir el hiperinsulinismo con respecto a la EC, desde el punto de vista de discriminación diagnóstica adecuada; buscando ofrecer información útil como posible común denominador de diversas anomalías metabólicas involucradas como factores de riesgo cardiovascular. Se estudiaron 89 sujetos de uno y otro sexo con EC documentada angiográficamente (obstrucción > 70%), sin: diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), hiperlipidemias secundarias; enfermedades y medicamentos que interfirieran el metabolismo lipídico. Se estudiaron 74 sujetos sanos con tolerancia al ejercicio y electrocardiogramas (EKG 's) normales; algunos con angiografía normal; que sirvieron como grupo control y que reunieron las mismas características de edad y sexo de los pacientes con EC. Se recogió información sobre variables demográficas; historia clínica y familiar; examen físico; variables antropométricas; presión arterial (PA); perfil lipídico; ácido úrico y glicemia e insulinemias basales y post-carga oral de 75 gr de glucosa a los 30, 60 y 120 minutos. Se definió la hiperinsulinemia como un valor mayor de 40 uUI/mL; acorde con el punto de corte con más alta sensibilidad (83%) y especificidad (86%) en una curva de las características operativas del receptor (curva ROC) para valores de insulina de dos horas postcarga oral de glucosa. El promedio de edad fue 51 ± 9 (SD) (desviación estándar) con intervalo de 32 a 74 años; 74% fueron hombres. Se muestran los valores promedios (\pm SEM) de las distintas variables de los sujetos normoinsulinémicos vs. hiperinsulinémicos con su respectiva significancia estadística, después de ajuste por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC). El grado de respuesta insulínica fue mayor en sujetos con antecedentes familiares de DMNID. Se muestra una razón de probabilidades para EC de los diferentes rangos de valores de insulinemia dos horas postcarga; un nivel superior a 150 uUI/mL, sólo se observó en los sujetos con EC. Concluimos que la hiperinsulinemia se mostró como un común denominador de diversas anomalías metabólicas tales como un incremento de la glicemia a una carga oral de glucosa; un aumento de triglicéridos plasmáticos; una disminución de niveles del colesterol HDL y una mayor adiposidad de tipo central y que son consideradas factores de riesgo para EC; conocidas como síndrome X; jugando quizá un rol etiológico importante. Estos datos nos ayudarán para futuros estudios sobre la naturaleza intrínseca de estas relaciones; así como para el desarrollo de programas de diagnóstico temprano y prevención.

INTRODUCCION

La resistencia a la insulina está asociada a un conjunto de anormalidades metabólicas descritas inicialmente por Reaven, conocidas como síndrome X (1); las cuales juegan un papel importante en la génesis de la enfermedad coronaria (EC) por ser reconocidas como factores de riesgo. Este síndrome incluye una resistencia a la insulina que a nivel experimental se pone en evidencia a través de "clampeos" de glucosa con insulina, los cuales nos aportan datos sobre la captación celular de glucosa (2); una hiperinsulinemia, reflejo de la anterior (3); intolerancia a carbohidratos; altos niveles de los VLDL-triglicéridos (lipoproteínas de muy baja densidad); bajos niveles del HDL-colesterol (lipoproteínas de alta densidad); e hipertensión. Estudios ulteriores, han adicionado la adiposidad de tipo central como una característica más de este síndrome (4).

Se conoce desde tiempo atrás, una evidencia epidemiológica importante de la hiperinsulinemia *per se*, como predictor de riesgo coronario (5, 6). En dichos estudios no se precisa desde un punto de vista de discriminación diagnóstica la hiperinsulinemia (en su relación directa con enfermedad coronaria), parámetro sobre el cual se puedan determinar diferencias entre las clases de anormalidades metabólicas a evaluar.

Por otra parte, existen estudios realizados en sujetos normales, sin intolerancia a carbohidratos o diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), que relacionan la hiperinsulinemia con anormalidades metabólicas reconocidas como factores de riesgo para EC (7).

Nos hemos propuesto entonces estudiar la hiperinsulinemia bajo dos aspectos: definirla cuantitativamente, desde un punto de vista

de discriminación diagnóstica, en su relación directa con EC evidenciada con angiografía; y con el parámetro anterior establecer comparaciones entre anomalías metabólicas y de otros tipos, que sabemos son reconocidos factores de riesgo para EC; asumiendo la hipótesis de que la presencia de hiperinsulinemia establece diferencias importantes en dichas anomalías metabólicas por ser el común denominador de las mismas.

MATERIALES Y METODOS

- **Pacientes:** de un total de 212 pacientes estudiados; se incluyeron para el análisis 163 sujetos; de los cuales 89 tenían EC y 74 eran sanos que sirvieron de grupo control. Los sujetos sanos incluidos podían tener cualquier cifra tensional o cualquier índice de masa corporal; pero su diagnóstico de EC se hacía por primera vez (casos nuevos incidentes), mediante angiografía coronaria (obstrucción mayor del 70% de cualquiera de los principales vasos coronarios). Además otros criterios de inclusión fueron una curva de tolerancia a la glucosa normal; que no recibieran medicación hipolipemiente ni estuvieran medicados con betabloqueadores, diuréticos, anticonceptivos orales o corticoides; ni tuvieran hiperlipidemias de tipo secundario. Fueron criterios de exclusión la presencia de DMNID y el consumo de medicamentos que alteraran el metabolismo lipídico. La totalidad de estos sujetos fueron evaluados en la Clínica Shaio, centro especializado en afecciones cardiovasculares a la cual acuden pacientes de los diversos servicios de seguridad social colombiana.

Se estudiaron también un total de 74 sujetos, por lo demás sanos, con curva normal de tolerancia a la glucosa, los cuales no recibían ninguna clase de medicamentos, ni tenían trastorno lipídico conocido que sirvieron como grupo control de los sujetos con EC, reuniendo las mismas características de edad y sexo. Estos pacientes fueron tomados de la consulta externa institucional de la seguridad social, quienes en su mayoría acudían para una valoración prequirúrgica o un chequeo médico general. También fueron tomados como controles sujetos que tuvieran angiografía coronaria normal, solicitada por sospecha de EC. El período de recolección de la muestra fue de septiembre de 1991 hasta diciembre de 1992.

- **Variables:** A todos los sujetos se les aplicó una encuesta en donde quedaron consignados datos de variables demográficas, profesión, nivel de estudios y nivel salarial. Antecedentes clínicos personales y familiares (hipertensión arterial, DMNID, EC, accidente cerebrovascular, entre otros). Antecedentes farmacológicos y tabaquismo (expresado en paquetes/año). Anamnesis con énfasis en sintomatología

cardiopulmonar (precordalgias, tolerancia al ejercicio). Además una encuesta que permite categorizar el nivel de actividad física tanto en condiciones ocupacionales como recreativas (8).

Examen físico general con toma de tensión arterial; datos antropométricos, (peso en Kg, talla en metros e índice de masa corporal-IMC-/(kg/m²); pliegues subescapular y tricipital en milímetros usando adipómetro y medidas de cintura y cadera en centímetros.

La totalidad de los casos tuvieron angiografía, al igual que electrocardiograma y prueba de esfuerzo. Sólo 15 de los 74 sujetos control tuvieron angiografía; pero en su totalidad, además de la anamnesis y el examen físico; un electrocardiograma, radiografía de tórax y tolerancia normal al ejercicio (de por lo menos cuatro mets), evidenciada en algunos con prueba de esfuerzo.

A todos los sujetos se les determinó, luego de un ayuno de 12 horas, la glicemia e insulinemia basales y a los 30, 60 y 120 minutos post-carga oral de 75 gramos de glucosa; colesterol total (CT), colesterol-HDL, triglicéridos (TGL) y ácido úrico. El colesterol-LDL (lipoproteínas de baja densidad) se estimó de manera indirecta con el cálculo de la fórmula de Friedewald: $LDL = CT - [HDL + (TGL/5)]$. La glicemia, los lípidos y el ácido úrico se determinaron con métodos colorimétricos convencionales en un autoanализador, con pruebas comerciales. Las insulinemias se determinaron a través de radioinmunoanálisis en un contador gamma, con pruebas disponibles comercialmente (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles CA), con un coeficiente de variación interensayo del 8%.

- **Análisis estadístico.** Los datos obtenidos se consignaron en una base de datos previamente establecida para tal fin. Para definir la hiperinsulinemia, desde un punto de vista de discriminación diagnóstica, se analizaron curvas de las características operativas del receptor (ROC), para los niveles de insulinemia tanto en condiciones basales como a los 30, 60 y 120 minutos post-carga oral de glucosa; según las normas establecidas (9, 10). En el diseño de este tipo de curvas se grafican diferentes valores numéricos de una prueba deseada como diagnóstica (en nuestro caso valores de insulina circulantes) con su correspondiente sensibilidad y especificidad. El valor que represente la más alta sensibilidad y especificidad (el "punto de corte"), es el que mejor permite discriminar un diagnóstico determinado (en nuestro caso normoinsulinemia o hiperinsulinemia). De las diferentes curvas ROC de insulinemia analizadas (a los 0, 30, 60 y 120 minutos, datos no mostrados); la que nos define

el valor con el punto de corte de más alta sensibilidad y especificidad, es la obtenida a los 120 minutos. Según se puede apreciar en la Tabla 1 y observar en la Figura 1; este valor corresponde al de 40 uUI/mL., con una sensibilidad de 83% y especificidad del 86%. Valores iguales o mayores a éste definen la hiperinsulinemia.

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de valores de insulinemia dos horas postcarga oral de glucosa, con respecto a la presencia de enfermedad coronaria.

INSULINEMIA (uUI/mL) Dos horas post-carga oral de glucosa	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
6	100	4
10	100	12
15	97	28
22	92	56
25	88	64
28	87	72
35	86	82
40	83	86
45	76	91
50	73	93
60	65	94
75	65	94
100	40	97
130	29	100

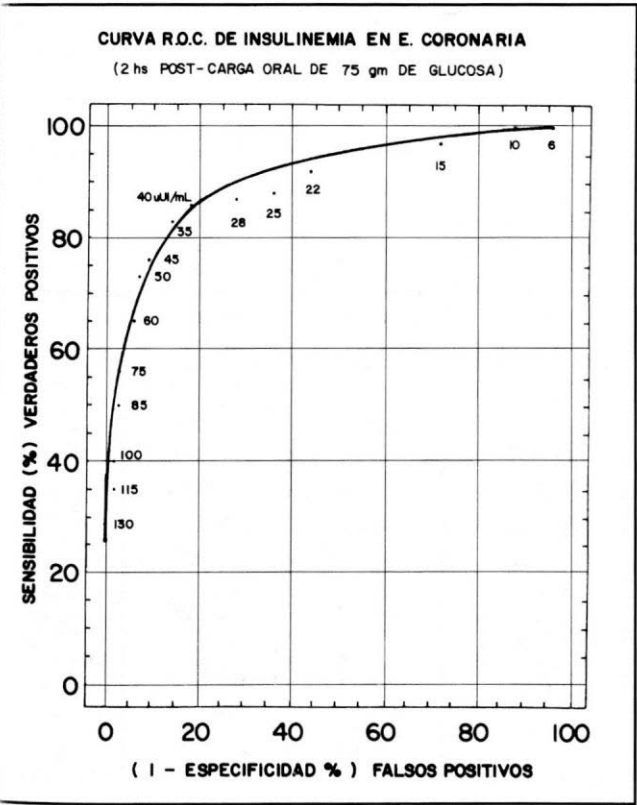


Figura 1. Curva ROC para los niveles de insulina dos horas postcarga oral de 75 g de glucosa, respecto a la enfermedad coronaria. El valor de 40 uUI/mL corresponde al mejor punto de corte.

Se empleó un análisis de la varianza (ANOVA) para comparar los valores promedios de variables medidas y de la covarianza (ANCOVA) después de ajustarse por edad, sexo e IMC (10, 11), entre sujetos con y sin EC; así como para las variables en sujetos con hiperinsulinemia (es decir valores mayores a 40 uUI/mL a las dos horas postcarga oral de 75 gramos de glucosa) y sin ella. De la misma forma se utilizó para comparar valores promedio de insulinemia a las dos horas postcarga en las personas acorde a su antecedentes clínicos familiares (DMNID), hipertensión arterial (HTA), EC o ninguno y acorde a grupos de edad por décadas. Un valor $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Se empleó un análisis de correlación para establecer el grado de asociación entre algunas variables continuas de interés (10); por ejemplo niveles de insulinemia a las dos horas postcarga respecto al área bajo la curva total de insulina obtenida según el método trapezoidal (12) y que son la sumatoria de las áreas 0-30 minutos, 30-60 minutos y 60-120 minutos.

Finalmente se estimó una razón de probabilidades (9) para intervalos de valores de insulinemia a las dos horas postcarga en sujetos con EC o sin ella. Los datos fueron procesados en el paquete estadístico STATGRAPHICS versión 5 (13).

RESULTADOS

No existieron diferencias apreciables entre el nivel personal de ingresos; el tipo de actividad física tanto ocupacional como recreacional; ni las zonas de origen y procedencia (región central andina colombiana) de los casos y los controles (datos no mostrados).

Los valores promedios \pm SEM (error estándar de la media), con los intervalos de confianza (95%) de las variables clínicas, antropométricas y bioquímicas tanto de los sujetos con enfermedad coronaria ($n=89$) como de los controles ($n=74$) después de ajuste por edad, sexo e IMC; con su respectivo valor p , se aprecian en la Tabla 2. Los valores promedios \pm SEM; tanto no ajustados, como ajustados por edad, sexo, e IMC; de las variables clínicas, antropométricas y bioquímicas en los sujetos clasificados acorde a la presencia de insulinemia alta ($n=79$) o insulinemia baja ($n=84$), con su respectivo valor p ; definida según se comentó anteriormente, se muestran en la Tabla 3. El intervalo de edad estuvo entre 32 y 74 años; con un promedio de $51.2 \text{ años} \pm 9.7$ (SD) (desviación estandar).

El grado de tabaquismo fue notablemente mayor en los sujetos con enfermedad coronaria, tendencia que se mantuvo igualmente en

sujetos con hiperinsulinemia, inclusive después del ajuste por sexo, edad, e IMC (Tablas 2 y 3).

No hubo diferencias en los niveles de tensión arterial en ninguno de los grupos y es de destacar que la gran mayoría de sujetos eran normotensos.

El promedio del IMC para todos los sujetos ($n=163$) fue 23.7 ± 2.9 Kg/m².

Las medidas antropométricas indicadoras de depósito de grasa de tipo central (es decir pliegue subescapular y medida de cintura) fueron notablemente mayores y en particular el pliegue

Tabla 2. Variables clínicas, antropométricas y bioquímicas, en sujetos con y sin enfermedad coronaria.

	CORONARIOS	C.I (95%)	SANOS	C.I. (95%)	P
n	89		74		
Edad (años) *	$51 \pm 1,1$	(49 - 53)	$51 \pm 1,1$	(49 - 53)	0.94
Tabaquismo (paquete/año)	$16 \pm 1,7$	(12,8 - 19,8)	$3 \pm 1,9$	(0,2 - 7,4)	0.0000
TA sistólica (mm/hg)	$119 \pm 1,7$	(115 - 122)	$117 \pm 1,9$	(113 - 121)	0.57
TA diastólica (mm/hg)	$77 \pm 1,2$	(75 - 80)	$75 \pm 1,3$	(73 - 78)	0.25
IMC (Kg/m ²) **	$24 \pm 0,3$	(24 - 25)	$23 \pm 0,3$	(22 - 24)	0.0001
Pliegue subescapular (mm)	$19 \pm 0,6$	(18 - 20)	$15 \pm 0,7$	(14 - 17)	0.0002
Pliegue tricipital (mm)	$13 \pm 0,5$	(12 - 14)	$12 \pm 0,5$	(11 - 13)	0.18
Cintura (cm)	$88 \pm 0,8$	(86 - 89)	$86 \pm 0,9$	(84 - 88)	0.14
Cadera (cm)	$95 \pm 0,7$	(94 - 97)	$93 \pm 0,8$	(92 - 95)	0.07
Glicemia basal (mg/dL)	$94 \pm 1,3$	(92 - 97)	$86 \pm 1,4$	(83 - 88)	0.0000
Glicemia 1/2 h (mg/dL)	150 ± 3	(143 - 156)	118 ± 4	(110 - 125)	0.0000
Glicemia 1h (mg/dL)	155 ± 4	(147 - 164)	106 ± 4	(97 - 115)	0.0000
Glicemia 2h (mg/dL)	$125 \pm 3,3$	(119 - 132)	$87 \pm 3,6$	(80 - 95)	0.0000
Insulinemia basal (uUI/mL)	$9,4 \pm 0,5$	(8,4 - 10,4)	$5,7 \pm 0,5$	(4,6 - 6,8)	0.0000
Insulinemia 1/2h (uUI/mL)	$76 \pm 4,4$	(68 - 85)	$49 \pm 4,8$	(39 - 58)	0.0001
Insulinemia 1h (uUI/mL)	$102 \pm 5,7$	(91 - 114)	$51 \pm 6,3$	(38 - 63)	0.0000
Insulinemia 2h (uUI/mL)	$103 \pm 6,4$	(90 - 116)	$33 \pm 7,0$	(19 - 47)	0.0000
Colesterol total (mg/dL)	$236 \pm 5,3$	(225 - 247)	$216 \pm 5,9$	(204 - 228)	0.01
Colesterol HDL (mg/dL)	$40 \pm 1,2$	(38 - 43)	$48 \pm 1,3$	(46 - 51)	0.0001
Colesterol LDL (mg/dL)	$164 \pm 8,4$	(147 - 181)	$137 \pm 9,3$	(120 - 156)	0.04
Triglicéridos (mg/dL)	$213 \pm 13,7$	(187 - 241)	147 ± 15	(119 - 178)	0.002
Acido úrico (mg/dL)	$6,0 \pm 0,1$	(5,7 - 6,3)	$5,5 \pm 0,1$	(5,2 - 5,8)	0.02

Valores promedio (\pm SEM), con sus respectivos intervalos de confidencia (C.I. 95%); ajustados por edad, sexo e IMC.
 * Ajustado por sexo e IMC.
 ** Ajustado por edad y sexo.

Tabla 3. Variables clínicas, antropométricas y bioquímicas (\pm SEM), en sujetos con o sin hiperinsulinemia.

	NO AJUSTADO			AJUSTADO POR EDAD, SEXO E IMC.		
	Insulina baja	Insulina alta	P	Insulina baja	Insulina alta	P
n	79	84		79	84	
Edad (años) *	51 ± 1	51 ± 1	0.99	$51,6 \pm 1,1$	$50,9 \pm 1$	0.66
Tabaquismo (paq./año)	$6,5 \pm 1,9$	$14,3 \pm 1,9$	0.005	$6,6 \pm 1,9$	$14,2 \pm 1,9$	0.007
TA sistólica (mm/hg)	$118 \pm 1,9$	$118 \pm 1,9$	0.75	$119 \pm 1,8$	$117 \pm 1,8$	0.50
TA diastólica (mm/hg)	$75 \pm 1,2$	$78 \pm 1,2$	0.14	$76 \pm 1,2$	$77 \pm 1,2$	0.71
IMC (kg/m ²) **	$22 \pm 0,3$	$24 \pm 0,3$	0.0001	$23 \pm 0,31$	$24 \pm 0,3$	0.0001
Pliegue subescapular (mm)	$15 \pm 0,7$	$20 \pm 0,7$	0.0000	$16 \pm 0,6$	$19 \pm 0,6$	0.002
Pliegue tricipital (mm)	$12 \pm 0,6$	$13 \pm 0,6$	0.07	$12 \pm 0,5$	$13 \pm 0,5$	0.58
Cintura (cm)	$84 \pm 1,1$	$90 \pm 1,1$	0.0002	$86 \pm 0,8$	$89 \pm 0,8$	0.03
Cadera (cm)	$93 \pm 0,9$	$97 \pm 0,9$	0.001	$94 \pm 0,8$	$95 \pm 0,8$	0.23
Glicemia basal (mg/dL)	$85 \pm 1,3$	$95 \pm 1,3$	0.0000	$86 \pm 1,4$	$94 \pm 1,3$	0.0000
Glicemia 1/2 h (mg/dL)	119 ± 4	151 ± 3	0.0000	121 ± 4	149 ± 4	0.0000
Glicemia 1h (mg/dL)	105 ± 4	159 ± 4	0.0000	107 ± 4	157 ± 4	0.0000
Glicemia 2h (mg/dL)	$84 \pm 3,5$	$131 \pm 3,4$	0.0000	$86 \pm 3,3$	$129 \pm 3,2$	0.0000
Colesterol total (mg/dL)	$220 \pm 5,7$	$233 \pm 5,5$	0.09	$223 \pm 5,8$	$231 \pm 5,6$	0.34
Colesterol HDL (mg/dL)	$47 \pm 1,3$	$41 \pm 1,3$	0.002	$47 \pm 1,4$	$42 \pm 1,3$	0.004
Colesterol LDL (mg/dL)	$144 \pm 8,8$	$160 \pm 8,5$	0.19	144 ± 9	160 ± 8	0.22
Triglicéridos (mg/dL)	154 ± 14	212 ± 14	0.004	160 ± 14	206 ± 14	0.03
Acido úrico (mg/dL)	$5,5 \pm 0,1$	$6,0 \pm 0,1$	0.07	$5,6 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,1$	0.16

* Ajustado por sexo e IMC.
 ** Ajustado por edad y sexo.

subescapular; en los sujetos hiperinsulinémicos incluso después de ajuste por edad, sexo e IMC; además el grado de correlación entre la insulina dos horas postcarga y el pliegue subescapular fue importante ($r = 0.46$, $p = 0.00000$, datos no mostrados). En los sujetos con EC, sólo se evidenciaron valores más altos en el pliegue subescapular.

No se encontraron diferencias en las medidas antropométricas indicadoras de un depósito de grasa de tipo periférico; es decir pliegue tricípital y medida de cadera, ni en pacientes coronarios ni tampoco hiperinsulinémicos.

Pese a que uno de los criterios de inclusión para todos los sujetos, fue el no tener una curva de tolerancia a la glucosa compatible con DMNID acorde a los criterios universalmente aceptados (14); se encontraron diferencias en los valores de la curva de glicemia basales y a los 30, 60 y 120 minutos postcarga oral de glucosa; siendo estos notoriamente más altos tanto en los pacientes con EC como en los hiperinsulinémicos, como se aprecia en la Figura 2, inclusive después de ajuste por sexo, edad e IMC.

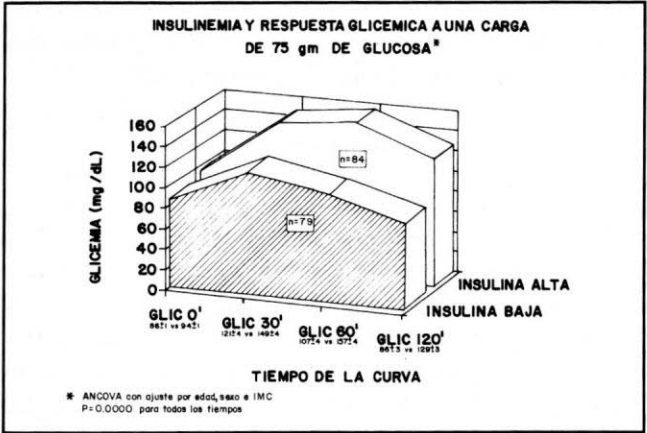


Figura 2. Respuesta glicémica de los sujetos según grado de insulinemia. Los sujetos con hiperinsulinemia (niveles mayores a 40 uUI/mL, post-carga oral de 75 g de glucosa) presentan una respuesta glicémica mucho mayor (valor promedio \pm SEM). Se empleó un análisis de la covarianza (ANCOVA), con ajuste de edad, sexo e IMC; $p=0.0000$ para todos los tiempos de la curva.

Los valores de la curva de insulinemia basales y a los 30, 60 y 120 minutos postcarga oral de 75 gramos de glucosa fueron más altos en las personas con EC y de manera especial el valor de insulina a las dos horas postcarga (Tabla 2).

Según se aprecia en la Figura 3, los sujetos que tenían antecedentes familiares de DMNID, presentaron de manera importante valores más altos de insulina a las dos horas postcarga oral de glucosa con respecto a los que tenían antecedentes familiares de HTA, EC o ninguno; después de ajuste por edad, sexo e IMC.

En la Figura 4 apreciamos un grado de correlación muy importante ($r = 0.83$, $p = 0.00000$); con un coeficiente de determinación,

r^2 , del 70 % entre el valor de insulinemia a las dos horas postcarga oral de 75 gramos de glucosa con respecto a la sumatoria de las áreas bajo la curva de insulina 0-30 minutos, 30-60 minutos y 60-120 minutos; obtenidas a través del método trapezoidal con valores expresados en μ UI / mL / hora.

Se encontraron diferencias en los valores de lípidos plasmáticos, con valores más altos de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL y más bajos de colesterol HDL, en los pacientes con enfermedad coronaria; con las diferencias marcadas del colesterol HDL y los triglicéridos (Tabla 2). Estas dos variables estuvieron inversamente correlacionadas para la totalidad de los sujetos ($r = -0.39$, $p = 0.00000$, datos no mostrados) y además fueron la únicas que se mantuvieron con valores diferentes en los sujetos hiperinsulinémicos, incluso después de ajuste por edad, sexo e IMC (Tabla 3, Figura 5). Igualmente fue importante el grado de correlación entre la insulinemia de dos horas postcarga y la relación colesterol total/colesterol HDL ($r = 0.40$, $p = 0.00000$) al igual que con el nivel de triglicéridos ($r = 0.40$, $p = 0.00000$, datos no mostrados).

Los niveles de ácido úrico fueron ligeramente distintos en los pacientes con enfermedad coronaria. No hubo diferencia de la uricemia en los sujetos hiperinsulinémicos al ajustar por edad, sexo e IMC.

No se encontraron diferencias en los valores promedio de insulinemia de dos horas postcarga, para los diferentes rangos de edad, por décadas, tanto en los pacientes con EC como en los sujetos sanos (datos no mostrados).

Finalmente, la Tabla 4 muestra la razón de probabilidades para EC de la distribución de los valores de insulinemia a las dos horas postcarga oral de glucosa; como una forma de resumir la información contenida de sus resultados a diferentes niveles. En

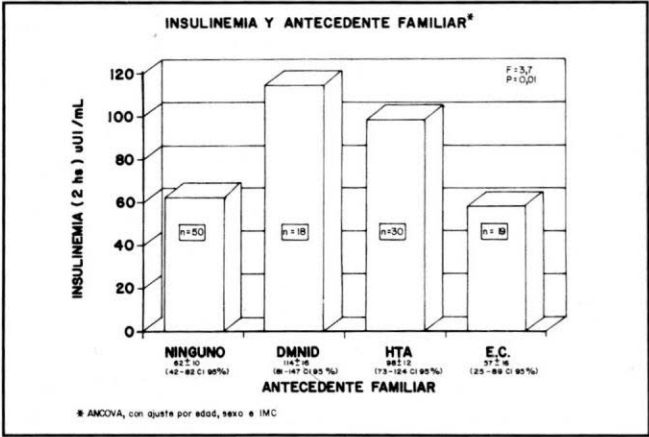


Figura 3. Insulinemia (promedio \pm SEM) de dos horas post-carga de 75 gramos de glucosa para los sujetos según tipo de antecedente familiar. Se aprecia cómo sujetos con antecedente familiar de DMNID presentan los más altos promedios (ANCOVA con ajuste por edad, sexo e IMC, $F=3.7$, $p=0.01$).

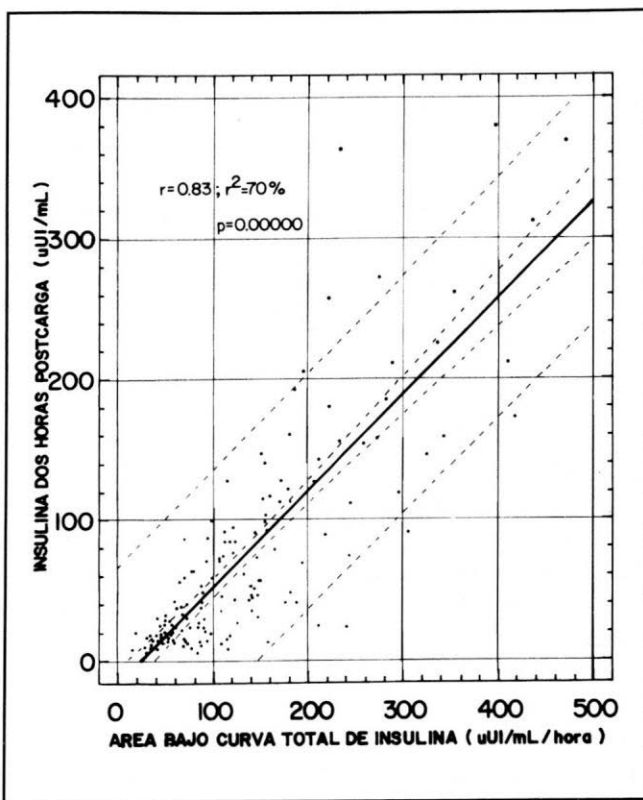


Figura 4. Gráfica del análisis de correlación de los valores de insulinemia de dos horas post-carga oral de 75 g de glucosa y la sumatoria del área total bajo la curva de insulina obtenida con el método trapezoidal. Se aprecia un importante coeficiente de determinación (r^2) del 70%.

ella apreciamos como niveles entre 61 a 80 uUI/mL, 81 a 100 uUI/mL y 101 a 150 uUI/mL; aumentan la probabilidad de EC en 4, 10 y 12 veces respectivamente. Valores por encima de 150 uUI/mL, solamente se observaron en pacientes con EC y serían diagnósticos de EC.

Tabla 4. Distribución de valores para la insulinemia dos horas, en sujetos con enfermedad coronaria y normales; con el cálculo de la razón de probabilidades*.

INSULINEMIA 2h (uUI/mL)	CORONARIOS n (%)	NORMALES n (%)	RAZÓN DE PROBABILI- DAD
menor de 10	----	9 (12.1)	----
11-20	4 (4.4)	29 (39.1)	0,11
21-40	11 (12.3)	26 (35.1)	0,35
41-60	16 (17.9)	6 (8.1)	2,12
61-80	10 (11.2)	2 (2.7)	4,14
81-100	12 (13.4)	1 (1.3)	10,30
101-150	14 (17.7)	1 (1.3)	12,07
151-200	10 (11.2)	----	----
mayor de 200	12 (13.4)	----	----
	89 (100)	74 (100)	

* La razón de probabilidad expresa cuántas veces es más probable la enfermedad, según el rango de valores dados. Según se observa en la tabla, valores de insulinemia a las dos horas post-carga de 61 a 80 uUI/mL; de 81 a 100 y 101 a 150, aumentan el riesgo para EC 4, 10 y 12 veces, respectivamente. Valores por encima de 151 uUI/mL no se observaron en sujetos normales y por tanto serían diagnósticos de enfermedad coronaria.

DISCUSION

La existencia de un síndrome asociado con resistencia a la insulina a nivel celular periférico, con la subsecuente hiperinsulinemia; se ha implicado como responsable en el desarrollo de EC (1). Esta hipótesis podría explicar por qué la hiperinsulinemia ha demostrado ser un predictor independiente para EC (5, 15) y DMNID (16) en estudios prospectivos.

Por otra parte, se ha demostrado previamente que en personas no diabéticas, existe una correlación significativa entre la respuesta plasmática de insulina a una carga oral de glucosa con la resistencia celular periférica a la acción de la insulina (3). En consecuencia, parece razonable pensar que personas con hiperinsulinemia sean también insulino-resistentes. Las altas concentraciones de insulina podrían ser el común denominador de anomalías potencialmente aterogénicas que bien podrían determinar un riesgo substancial de enfermedad a través de una acción sinérgica.

Por los resultados presentados, este estudio soportaría la hipótesis de que la hiperinsulinemia podría tener un papel o estaría asociado con diversos factores de riesgo para EC.

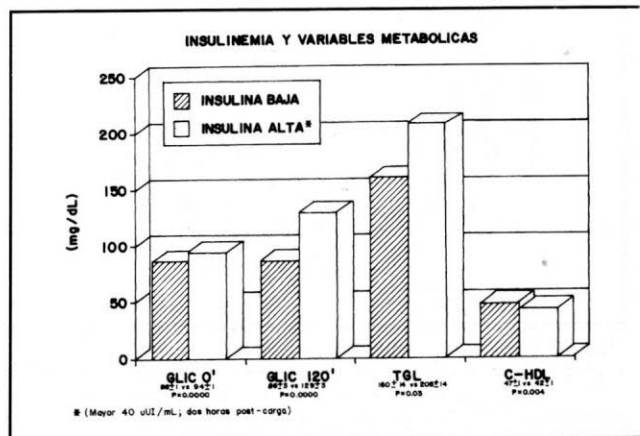


Figura 5. Variables metabólicas (promedio \pm SEM) según grado de insulinemia. Los sujetos con hiperinsulinemia presentaron valores más altos de glicemias y triglicéridos, así como niveles más bajos del colesterol-HDL (ANCOVA, con ajuste para edad, sexo e IMC; $p < 0,05$ para cada una de las variables).

Hemos caracterizado en primer lugar el concepto de hiperinsulinemia, con un criterio apropiado de discriminación diagnóstica para EC, en un grupo de sujetos no diabéticos provenientes de la región centro-andina colombiana.

Al compararse los sujetos con o sin hiperinsulinemia, después de ajuste por edad, sexo e IMC; llegó a ser evidente cómo los sujetos hiperinsulinémicos tenían asociado y marcadamente distintos los valores de la curva de glicemia postcarga oral de glucosa; niveles más bajos del colesterol HDL, con niveles más altos de triglicéridos.

plasmáticos; cambios que están descritos con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria (17 - 19).

Los triglicéridos plasmáticos y el HDL colesterol estuvieron inversamente correlacionados, al igual que hubo una buena correlación entre el grado de hiperinsulinemia y la relación colesterol total/colecsterol HDL; esta combinación de cambios parece estar firmemente relacionada con EC (20). Existe evidencia de cómo a mayor concentración de insulina en plasma, es mayor la tasa catabólica fraccional del colesterol HDL y por consiguiente menores sus valores circulantes (21). En consecuencia, este estudio confirmaría la considerable evidencia de que un incremento en la concentración de triglicéridos plasmáticos y una disminución del colesterol HDL circulante serían los resultados esperados de una resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.

Es evidente que las altas cifras tensionales forman parte del denominado síndrome X, nuestro estudio no encontró diferencias en esta variable ni en sujetos con EC ni en sujetos hiperinsulinémicos; aunque hay que mencionar que esta relación de resistencia a la insulina con respecto a la hipertensión es la menos bien caracterizada y reconocida, respecto de los otros criterios.

Las medidas indicadoras de adiposidad de tipo central (pliegue bescapular y medida de cintura), respecto de las medidas de adiposidad de tipo periférico; fueron las únicas que se mantuvieron definidamente distintas, con valores más altos en sujetos hiperinsulinémicos, después del ajuste por edad, sexo e IMC. Este parámetro según algunos debe añadirse a la definición del síndrome X (4), concepto que estaría apoyando el presente estudio; además, también se ha descrito como factor de riesgo para EC (22).

Es interesante lo encontrado a nivel de hábitos de tabaquismo, cuya medida fue mayor en sujetos con hiperinsulinemia y que según algunos podría afectar el grado de resistencia a la insulina, aunque no existen hasta el momento estudios terminados que confirmen este aspecto.

Igualmente llamativo resultó el comportamiento del nivel de insulinemia con el antecedente familiar de DMNID, respecto del de HTA, EC o ninguno. Existen estudios prospectivos recientes (16) a este respecto que evidencian como los altos niveles de insulina son predictores y juegan un papel de causalidad para la aparición de DMNID, lo cual se correspondería con nuestros datos.

Finalmente, dada su importancia, hemos querido expresar como una razón de probabilidades para EC la distribución de valores por niveles de la insulinemia de dos horas postcarga oral de

glucosa, con el objeto de mostrar una información más amplia e ir más allá de un simple y encasillador punto de corte para esta prueba bioquímica-hormonal de laboratorio. Del mismo modo subrayamos que el valor de insulina a las dos horas postcarga nos da una idea muy cercana al valor total de la respuesta insulínica puesto que hubo un alto grado de correlación entre estas dos variables.

En conclusión, nuestro estudio fue diseñado para caracterizar primero que todo el hiperinsulinismo (definido en nuestro caso por la hiperinsulinemia) con la EC en sujetos no diabéticos y con este parámetro tratar de verificar la hipótesis, por primera vez en nuestro medio, que menciona este factor como común denominador a una serie de alteraciones metabólicas reconocidas como factores de riesgo cardiovasculares.

Nuestros resultados han confirmado la presencia de un incremento en la respuesta de glicemia a una carga de glucosa oral; una elevación de la concentración de triglicéridos plasmáticos; una reducción de los niveles circulantes del colesterol HDL y una mayor distribución en la adiposidad de tipo central en sujetos hiperinsulinémicos; siendo independientes de posibles variables de confusión. Además, estos cambios fueron correlacionados de manera importante con la magnitud de la respuesta insulínica.

Todo lo anterior brindaría soporte a nuestra hipótesis inicial de estudio y provee una base de datos que nos permitiría especular que la insulino-resistencia y la hiperinsulinemia concomitante tienen un papel central e igualmente un rol etiológico para los procesos de aterosclerosis en general y para la EC en particular; generando el desarrollo de una serie de eventos que se inician con la hiperinsulinemia misma (producida por factores nutricionales tal como una excesiva ingesta de carbohidratos refinados en individuos genéticamente predispuestos a desarrollarla); continúan con su efecto a nivel hepático sobre la producción de lípidos con aumento en la síntesis y secreción de VLDL-triglicéridos; lo cual trae como consecuencia un aumento en la actividad de proteínas plasmáticas de transferencia lipídicas que lo intercambian con el colesterol ester de las HDL, disminuyéndolo (23). Por otro lado, a nivel periférico se desarrolla una intolerancia a carbohidratos, con aumento relativo de la glicemia; que por su efecto estimulador de la producción de insulina sobre la célula beta del páncreas empeora la hiperinsulinemia misma.

En otras palabras un exceso de insulina sería el común denominador de una serie de anormalidades metabólicas reconocidas como factores de riesgo para EC; además, no debemos olvidar que el exceso de insulina es de por sí aterogénico al interactuar directamente con el lecho vascular (24).

Aunque obviamente no podamos establecer causalidad con este tipo de estudio y así nuestros postulados básicos en la secuencia

de eventos fuera incorrecta, los resultados enfatizan que existen múltiples factores de riesgo para EC cuyo común denominador es un exceso de insulina circulante. Entre mejor entendamos la naturaleza de estas relaciones, más efectiva será nuestra intervención con el objeto de reducir la incidencia de esta importante afección cardiovascular.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por un fondo de investigación donado, junto con el Premio Synthesis al mejor proyecto de investigación clínica (primer puesto), por la Asociación Colombiana de Medicina Interna y Laboratorios Synthesis de Colombia.

La representación en Colombia de la compañía de reactivos hormonales D.P.C. (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California) y en especial su Jefe de Laboratorio, Dra. María Teresa Escobar, sirvieron de apoyo tanto para la suplencia de reactivos como para el control de calidad de las determinaciones de insulina plasmática a través de radioinmunoanálisis.

Especial agradecimiento al personal de la Clínica Shaio y en particular a su Departamento de Enfermería y de Laboratorio Clínico, en cabeza de la Enfermera Jefe, Marta Garzón, y del Dr. Felipe Arboleda, respectivamente, sin quienes este trabajo no hubiera sido posible.

SUMMARY

Insulin Resistance syndrome (IRS) has been considered an important predictor for coronary heart disease (CHD), which

is the leading cause of mortality (30%) in Colombian people over 40 years old.. A study was designed to search for a better diagnostic discrimination of IRS-hyperinsulinemia in relation to CHD. Eighty-nine subjects of both sexes with CHD documented by angiography (obstruction > 70%) without: non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), secondary hyperlipidemias, disease and drugs with interference on lipid metabolism were studied. As controls 74 healthy subjects were chosen at random from outpatient room, with normal: thorax X-rays, EKG, exercise tolerance and angiography (a few patients). We collected information about: demographic variables; clinical and family background; physical examination; anthropometric variables; fasting plasma lipid concentration; serum uric acid and fasting blood glucose/insulin at 30, 60 y 120 minutes postglucose load (75 gr). Hyperinsulinemia was defined as a value greater than 40 uIU/mL (2 hours post glucose load) as the point of greater sensitivity (83%) and specificity (86%) of a receiver operator characteristic curve. Mean age was 51 ± 9 SD years old (interval 32 to 74 yrs); 74% were men. There were no differences in blood pressure. Mean values (± SEM) are given for measured parameters (age, sex and BMI adjusted), between normoinsulinemic vs hyperinsulinemic subjects. Insulin response degree was greater in subjects with family history of NIDDM. A likelihood ratio for CHD was calculated for values of 2-h insulin postload; values greater than 150 uIU/mL were diagnostic for CHD. We concluded that hyperinsulinemia is common to several risk factors for CHD such as, increase in the plasma glucose response to oral glucose; elevation of the plasma triglyceride concentration; reduction in the plasma HDL-cholesterol concentration and a greater central adiposity distribution.

REFERENCIAS

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37: 1595-1607.
2. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine Reviews*, 1985; 6: 45-86.
3. Hollenbeck CB, Chen N, Chen YD. Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes* 1984; 33: 460-463.
4. Bjorntorp P. Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 493-496.
5. Ducimetiere P, Eschwege L, Papoz JL. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia* 1980; 19: 205-210.
6. Flack JM, Sowers J. Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 1A): 1A-11S.
7. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M. Risk factors for coronary heart disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *New Engl J Med* 1989; 320: 702-706.
8. Saltin B, Grimby G. Physiological analysis of middle-aged and old former athletes. Comparison with still active athletes of the same ages. *Circulation* 1968; 38: 1104-1115.
9. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. *Clinical epidemiology: the essentials*. 2Th Ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1988; 42-76.
10. Dawson-Saunders B, Trapp R. *Basic and clinical biostatistics*. 2Th Ed. East Norwalk Connecticut: Prentice-Hall International Inc. 1994; 125-142 y 232-248.
11. Riegelman R, Hirsh R. *Cómo estudiar un estudio y probar una prueba: lectura crítica de la literatura médica*. Washington: Organización Panamericana de la Salud 1992; 214-233.
12. Reyes-Leal B. Hiperinsulinismo. En: Chalem F. eds. *Actas VIII Curso Anual, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia*. Casabuenas J, Gómez. Bogotá: edición-

- nes Acta Med Colom 1989; 20-31.
13. Statgraphics Corp. Statistical graphics system: users guide. USA: STSC Inc., 1987.
 14. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-1057.
 15. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris prospective study, 15 year follow-up. Diabetologia 1991; 34: 356-361.
 16. Lillioja SL, Mott DM, Spraul M. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin dependent diabetes mellitus. New Engl J Med 1993; 329: 1988-1992.
 17. Gordon T, Kannel WB. Multiple risk factor for predicting coronary heart disease: the concept, accuracy and application. Am Heart J 1983; 103: 1031-1039.
 18. Desforges J. High density lipoprotein. The clinical implications of recent studies. NEJM 1989; 321: 1311-1316.
 19. Assmann G, ed. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease. Munster: MMV Medizin Verlag 1993; 19-35.
 20. Castelli WP, Anderson K. A population at risk: prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham study. Am J Med 1986; 80: suppl 2A: 23-32.
 21. Golay A, Zech L, Shi MZ. High density lipoprotein metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus: measurement of HDL turnover using tritiated HDL. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 512-518.
 22. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. Arteriosclerosis 1990; 10: 497-511.
 23. Tall A, Sammett D, Granot E. Mechanisms of enhanced Cholesteryl Ester Transfer from high density lipoproteins to apolipoprotein B-containing lipoproteins. J Clin Invest 1986; 77: 1163-1172.
 24. Murphy LJ, Ghahary A, Chakrabarti S. Insulin regulation of IGF-I expression in rat aorta. Diabetes 1990; 39: 657-662.