

Respuesta de la Glucosa/Insulina a una sobrecarga glucosada en sujetos con riesgo a diabetes tipo 2.

Elena Ryder, Maria Esther Gómez, Virginia Fernández, Gilberto Campos, Luz Marina Morales, Humberto Valbuena y Xiomara Raleigh.

Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette",
Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: Respuesta glucosa-insulina, obesidad, antecedentes de diabetes, hiperinsulinemia, dislipidemia.

Resumen. Con el fin de determinar el efecto de ciertos factores de riesgo para diabetes tipo 2 tales como los antecedentes familiares, la obesidad y las dislipidemias, sobre la respuesta glicémica e insulínica a una sobrecarga glucosada, se estudiaron 135 individuos (77 mujeres y 58 hombres) en edades entre 20 y 68 años, con glicemias basales menores de 110 mg/dL, pero considerados con riesgo para diabetes tipo 2 por presentar uno o más de los factores citados. Encontramos que la presencia de dichos factores de riesgo no afectó la respuesta glicémica en ningún caso, sin embargo tanto las concentraciones basales de insulina así como la respuesta post sobrecarga fue afectada por la obesidad, tanto en los hombres como en las mujeres, elevándose en forma significativa ($p < 0,0001$) las concentraciones de insulina. La presencia de dislipidemia elevó en forma significativa ($p < 0,002$) las concentraciones basales y la respuesta insulínica solo en los hombres. Cuando estuvo presente la coexistencia de antecedentes familiares de diabetes tipo 2 y la obesidad, los individuos mostraron una disminución significativa ($p < 0,002$) tanto de los valores basales como de la respuesta insulínica. Concluimos que sin alterarse la respuesta glicémica, la presencia de un factor de riesgo como obesidad, dislipidemia o historia familiar de diabetes conduce a hiperinsulinemia basal y estimulada por glucosa, mientras que la coexistencia de obesidad y antecedentes familiares produce un déficit en la secreción de insulina.

Glucose-insulin response to a glucose challenge in individuals at risk for type 2 diabetes.

Inv. Clín. 2001; 42(4): 269-281.

Key words: Glucose-insulin response, obesity, familial history of diabetes, hyperinsulinemia, dislipidemia.

Abstract. With the purpose of determining how certain risk factors for type 2 diabetes such as family history of diabetes, obesity and dyslipidemia, affect the glucose-insulin response to a glucose challenge, 135 individuals (77 women and 58) men were studied. Their ages ranged from 20-68 years, their basal glycemic values were less than 110 mg/dL but they were considered at risk for diabetes due to the presence of one or more of those factors. We found that the presence of those risk factors did not affect the glycemic response in any case. However, the basal insulin levels as well as the post-challenge values were increased significantly ($p < 0.0001$) by the presence of obesity in men as well as in women. Dyslipidemia increased the basal and post challenge glucose insulin values only in men ($p < 0.002$). The coexistence of obesity and family history of diabetes provoked a decrease in the basal insulin levels as well as in the insulin response to glucose. We conclude that, without alteration of the glycemic response, the presence of risk factors as obesity, dislipidemia or family history of diabetes leads to basal hyperinsulinemia, as well as glucose stimulated hyperinsulinemia, however the coexistence of obesity and family history of diabetes, is responsible for a deficit in the insulin secretion by the pancreas.

Recibido: 30-05-2001. Aceptado: 02-10-2001.

INTRODUCCIÓN

El criterio diagnóstico que se tenía para diabetes mellitus tipo 2 según el National Diabetes Data Group o WHO ha sido modificado en los últimos años. Estos criterios revisados son: a) síntomas de diabetes como poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable, más una concentración casual de glucosa plasmática superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L); b) concentración de glucosa en ayunas de al menos 8 horas igual o superior a 126 mg/dL (7,0 mmol/L) y c) una glicemia 2 h después de una

prueba de sobrecarga glucosada (75 g disuelta en agua) superior a los 200 mg/dL (11,1 mmol/L) (1).

Por otra parte, en estudios epidemiológicos la estimación de la prevalencia de diabetes y su incidencia debe ser basada en una muestra de glucosa en ayunas igual o superior a 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Esta recomendación se hace para facilitar el trabajo de campo, particularmente cuando una prueba de sobrecarga glucosada oral es difícil de realizar. Sin embargo, esta aproximación llevaría a una subestimación de la prevalencia a la que se obtendría si se

combinan la glucosa plasmática en ayunas y la prueba de sobrecarga glucosada oral (1).

Los expertos reconocen además un grupo intermedio de sujetos, cuyas concentraciones de glucosa aunque no alcanzan el criterio para diabetes, son sin embargo muy altas para ser consideradas como normales. Este grupo sería, los que tienen una glucosa en ayunas superior a 110 mg/dL (6,1 mmol/L) pero menor a 126 mg/dL, a los que se les consideraría como Glucosa Basal Alterada y si a las 2 horas después de una prueba de sobrecarga glucosada oral las cifras de glicemia resultan iguales o mayores a 140 mg/dL, pero menores de 200 mg/dL se les consideraría como Prueba de Sobrecarga Glucosada Alterada.

Por otro lado, la diabetes tipo 2 en un alto porcentaje de los casos cursa con insulino resistencia (IR), lo cual se caracteriza por un estado de hiperinsulinemia compensatoria. Sin embargo, a medida que el cuadro progresa se produce un déficit en la secreción de insulina, como en los casos conocidos como LADA (Late Autoimmunity Diabetes of the Adult).

Se conoce además, que ciertas situaciones metabólicas son capaces de alterar la respuesta insulínica, debido a la presencia del estado de insulino resistencia, como en la obesidad o cuando haya una alteración de la célula beta que conduzca a una menor producción de insulina, como es el caso de las dislipidemias.

Por lo tanto, además de las determinaciones de glicemia durante

una prueba de sobrecarga glucosada es conveniente medir las concentraciones de insulina para conocer el estado de secreción de las células beta a través de la respuesta insulínica a la sobrecarga glucosada.

Estudios previos realizados en nuestro laboratorio demostraron que familiares de diabéticos de origen hispánico presentaban, en forma temprana, alteraciones de varios parámetros considerados de riesgo para diabetes tipo 2 como hiperinsulinemia, obesidad, dislipidemia y alteraciones de la presión arterial (2).

Por ello, nos propusimos en este estudio, determinar las características de las respuestas glicémicas e insulínicas a una sobrecarga glucosada en individuos con riesgo para diabetes tipo 2, como serían familiares de diabéticos tipo 2, obesos y dislipidémicos, para conocer cómo estos factores de riesgo modifican esta respuesta.

MUESTRA Y MÉTODOS

Se estudiaron 135 individuos (77 mujeres y 58 hombres) con edades entre 20 y 68 años, y glicemia basal menor de 110 mg/dL, pero considerados con riesgo para diabetes tipo 2, es decir: familiares en primer grado de diabéticos tipo 2, dislipidémicos y/u obesos que concurren a un centro de referencia de enfermedades metabólicas, como es la Sección de Bioquímica, del Instituto de Investigaciones Clínicas, de la Facultad de Medicina, de La Universidad del Zulia, en Maracaibo,

Venezuela. Se consideraron dislipídicos aquellos individuos que presentaran algunas de las siguientes alteraciones: cifras de colesterol total >200 mg/dL, TG >150 mg/dL, HDL-C <35 mg/dL para los hombres o <45 mg/dL para las mujeres (3) y se consideró obesidad un IMC >25 kg/m².

Todos los individuos después de un ayuno de 10-12 horas, fueron sometidos a una sobrecarga glucosada oral con la ingestión de 75 g de glucosa (Glicolab, Venezuela) en 300 mL de agua, previa extracción de una muestra de sangre basal en la cual se determinó en suero glucosa, insulina y perfil lipídico. Se tomaron entonces muestras de sangre a los 30, 60 y 120 min., posteriores a la ingestión de la glucosa, para determinar glicemia e insulina en suero.

Para la determinación de glicemia y del perfil lipídico se usaron métodos enzimáticos comerciales de Human (Human GMBH, Alemania) y para la determinación de insulina, el radioinmunoanálisis en fase sólida de Diagnostic Products (DPC).

Análisis estadístico

Para las comparaciones entre grupos se utilizó el "t" de Student para datos no apareados y para las asociaciones, el test de correlación de Pearson, usando el programa estadístico STATMOST 3.0

RESULTADOS

Las características físicas de las mujeres y los hombres bajo estudio están descritas en la Tabla I. El promedio de edad estuvo alrededor de los 40 años y el del IMC en 32 Kg/m², no existiendo diferencias entre ambos grupos.

Clasificándolos en obesos aquellos con IMC >25 Kg/m² y no obesos si su IMC fuera ≤ 25 kg/m² las características físicas resultaron como se presenta en la Tabla II. Un 81,8% (63/77) de las mujeres y un 86,2% (50/58) de los hombres resultaron obesos. El grupo de las mujeres obesas tenía un promedio de edad superior al de las no obesas, aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa, mientras que en los hombres obesos el promedio

TABLA I
CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LA POBLACIÓN BAJO ESTUDIO

Variable	Mujeres	Hombres	*p
n	77	58	
Edad (Años)	36,8 $\pm$ 11,2 (20 – 66)	40,3 $\pm$ 11,2 (23 – 68)	NS
IMC (Kg/m ²)	32,2 $\pm$ 8,5 (17,3 – 51,6)	31,8 $\pm$ 6,4 (22,2 – 54,6)	NS

*t Student para datos no pareados. Programa estadístico STATMOST 3.0.
En el paréntesis se muestra el rango.

TABLA II
CLASIFICACIÓN DE LOS INDIVIDUOS SEGÚN SU ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Variable	Mujeres		Hombres	
	IMC ≤ 25	IMC >25	IMC ≤ 25	IMC >25
n	14	63	8	50
Edad (Años)	33,4 ± 9,8	37,5 ± 11,4	46,2 ± 18,3	39,3 ± 9,5
IMC (Kg / m ²)	21,9 ± 2,4	34,9 ± 6,5	24,1 ± 1,1	33,1 ± 6,0

*t Student para datos no pareados. Programa estadístico STATMOST 3.0.
 IMC: Índice de Masa Corporal.

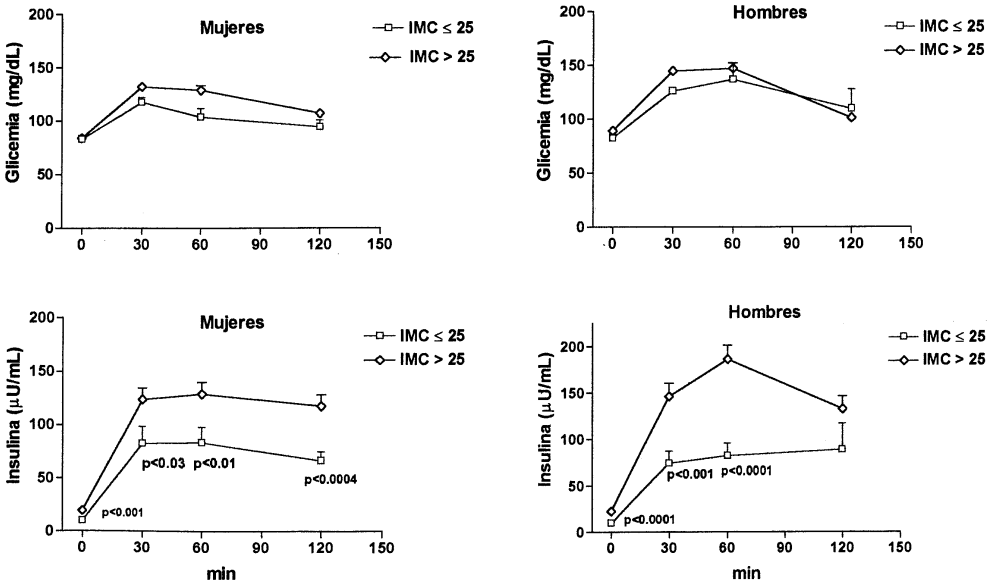


Fig. 1. Respuesta glucosa-insulina a una sobrecarga glucosada en mujeres y hombres a riesgo para diabetes Tipo 2 según su índice de masa corporal (IMC: Kg / m²).

de edad fue menor, pero igualmente no significativo.

La glicemia e insulina basal y la respuesta glucosa-insulínica, obtenida en los sujetos según esta misma clasificación de su IMC, se presenta en la Fig. 1. En las mujeres, no se observaron diferencias significativas entre la respuesta glicémica de las obesas en comparación con las no obesas; mientras

que, en estas últimas la respuesta insulínica fue significativamente más elevada.

Así, los valores de la glicemia basal oscilaron entre 62 y 106 mg/dL (83,07 ± 13,26 mg/dL) en las no obesas y 64 y 110 mg/dL (84,0 ± 11,08) en las obesas. En éstas últimas se alcanzaron cifras en la respuesta glicémica, por encima de los 200 mg/dL en 3 casos (0,02%), sien-

do sus glicemias basales de 94, 103 y 108 mg/dL. La concentración basal promedio de insulina para las no obesas fue de $10,0 \pm 4,76 \mu\text{U/mL}$ (rango = 3,56 a 19,5 $\mu\text{U/mL}$) y para las obesas de $19,7 \pm 21,9 \mu\text{U/mL}$ (rango = 2,9 a 168 $\mu\text{U/mL}$), resultando estadísticamente diferentes ($p<0.001$). El 14,3% de las delgadas y el 50,8% de las obesas presentaron concentraciones de insulina basal superior a 14 $\mu\text{U/mL}$, límite establecido en nuestro laboratorio como basal normal.

En la respuesta glucosa-insulina de los hombres (Fig. 1), similar a las mujeres, no se observaron diferencias significativas en la glicemia basal ni en la respuesta glicémica entre obesos y no obesos; en contraste, la insulina basal y la respuesta insulínica fue notablemente mayor en los obesos. Las cifras basales de glicemia de los no obesos fue $82,6 \pm 10,6 \text{ mg/dL}$ (rango = 66 a 96 mg/dL) y de $89,4 \pm 8,4 \text{ mg/dL}$ (rango 72 a 108 mg/dL) para los obesos (ns). En 5/50 obesos (10%) se obtuvieron cifras por encima de los 200 mg/dL en la respuesta glicémica, y en ellos las

cifras basales de fueron 91, 95, 96,104 y 105 mg/dL.

El promedio de la concentraciones basales de insulina para los hombres no obesos fue de $9,4 \pm 3,9 \mu\text{U/mL}$ (rango = 4,5 a 16,5 $\mu\text{U/mL}$) y para los obesos, de $22,6 \pm 16,3 \mu\text{U/mL}$ (rango = 4,5 a 77,5 $\mu\text{U/mL}$) ($p<0.0001$). El porcentaje de individuos por encima del límite superior basal de 14 $\mu\text{U/mL}$ fue de 62% (31/50) en los obesos y de 12,5% (1/8) en los no obesos.

Cuando se clasificaron por la presencia o ausencia de antecedentes de diabetes tipo 2 (Tabla III), encontramos que el antecedente estuvo presente en un 84,4% (65/77) de las mujeres y 82,7% (48/58) de los hombres. Las mujeres sin antecedentes de diabetes tipo 2 presentaron un IMC significativamente superior a las que tenían antecedentes. En los hombres, a pesar de que también resultó superior el IMC en los que no tenían antecedentes, esto no fue estadísticamente significativo.

El patrón de respuesta glucosa-insulina, según la presencia o no de antecedentes (Fig. 2), se caracte-

TABLA III
CARACTERÍSTICAS DE LOS INDIVIDUOS CLASIFICADOS SEGÚN SUS ANTECEDENTES DE DIABETES TIPO 2

Variable	Mujeres		*p	Hombres		*p
	Sin	Con		Sin	Con	
	Antecedentes	Antecedentes		Antecedentes	Antecedentes	
	X ± DE	X ± DE		X ± DE	X ± DE	
N	12	65		10	48	
Edad (Años)	33,5 ± 11	37,4 ± 11,1	NS	35,7 ± 7,8	41,2 ± 11,6	NS
IMC (Kg/m ²)	39.1 ± 8,5	30,9 ± 7,9	0,0001	34,8 ± 5,0	31,2 ± 6,5	NS

*t Student para datos no pareados. Programa estadístico STATMOST 3.0.

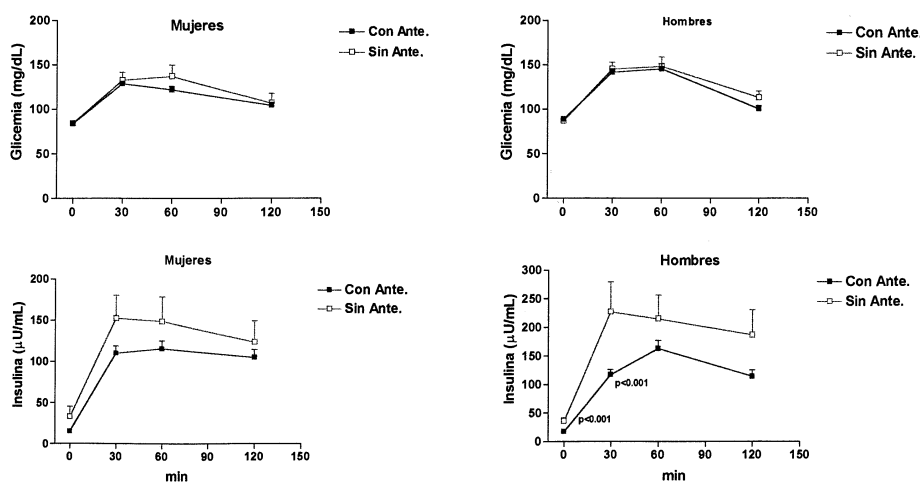


Fig. 2. Respuesta glucosa-insulina a una sobrecarga glucosada en mujeres y hombres a riesgo para diabetes Tipo 2 según antecedentes de diabetes.

rizó por una respuesta glicémica muy similar, tanto en los hombres como en las mujeres con y sin antecedentes. Sin embargo, la respuesta insulínica fue superior tanto en el grupo de los hombres como de mujeres con antecedentes. Así, el promedio de insulina basal en las mujeres con antecedentes fue de 15,2 $\mu\text{U/mL}$ (rango = 2,9 a 59) y sin antecedentes de 33,07 $\mu\text{U/mL}$ (rango = 4,1 a 168), mientras que entre los hombres el valor promedio fue de 17,64 $\mu\text{U/mL}$ (rango = 4,5 a 77) para los que tenían antecedentes de diabetes tipo 2 y para los que no tenían antecedentes, de 36,0 $\mu\text{U/mL}$ (rango = 8,5 a 70).

Al separar el grupo de mujeres y hombres obesos y clasificarlos según presentaran o no antecedentes familiares de diabetes tipo 2 (Fig. 3), para ver si había un efecto adicional del factor genético sobre el factor

obesidad; se observó, que los que tenían antecedentes de diabetes tipo 2, mostraron no sólo menores concentraciones de insulina basal, sino que la respuesta insulínica también era menor, sobre todo en los hombres, donde la diferencia resultó altamente significativa, lo que nos indicaría que el factor genético en presencia de obesidad pudiera estar provocando un déficit en la secreción de insulina. El análisis de correlación de Pearson mostró que en este grupo de obesos, tanto entre los hombres como en las mujeres, los valores de insulina no se asociaron con el IMC.

En relación a la presencia de alteraciones lipídicas encontramos que un 79,2% (61/77) de las mujeres presentaron alteraciones lipídicas mientras que sólo un 20,8% (16/77) no la mostraron. En el caso de los hombres, la proporción fue si-

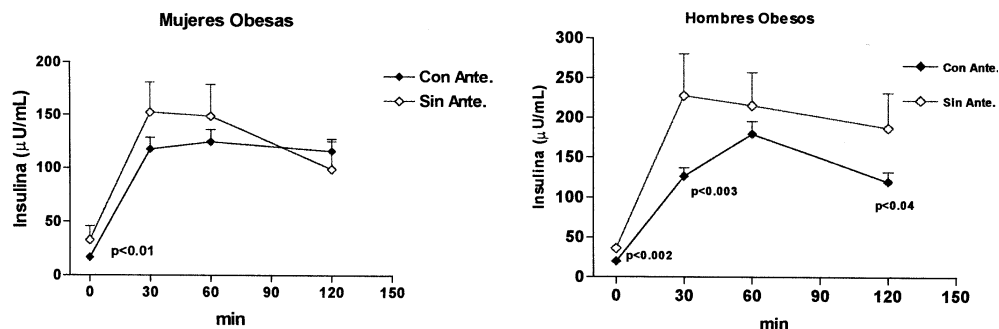


Fig. 3. Respuesta glucosa-insulina a una sobrecarga glucosada en mujeres y hombres obesos a riesgo para diabetes Tipo 2 según sus antecedentes de diabetes.

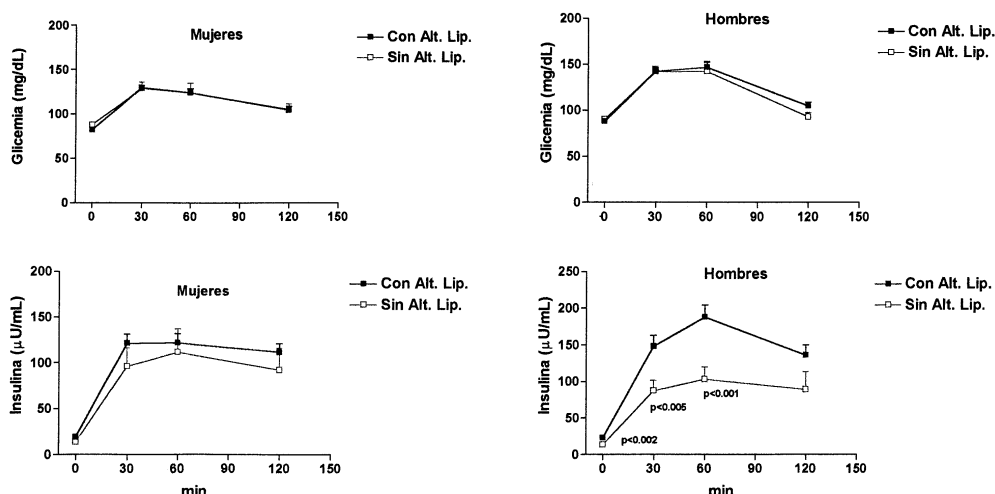


Fig. 4. Respuesta glucosa-insulina a una sobrecarga glucosada en mujeres y hombres a riesgo para diabetes Tipo 2 según sus alteraciones lipídicas.

milar, un 81% (47/58) tenía alteraciones mientras que un 18,96% (11/58) no lo presentaban.

La presencia de alteraciones lipídicas no afectó la respuesta glicémica ni la insulínica en las mujeres, ni la respuesta glicémica en los hombres, mientras que en estos últimos la respuesta insulínica fue

significativamente más elevada, tanto en los valores basales como a los 30 y 60 min (Fig. 4). Las cifras basales de insulina en los hombres sin alteraciones lipídicas fueron de $13,15 \pm 1,7 \mu\text{U/mL}$ (rango: 4,5 a 27), mientras que en los que la presentaban fue de $22,5 \pm 2,4$ (rango: 4,5 a 77) ($p < 0,002$).

DISCUSIÓN

Estudios realizados por Lillioja y col (4) en indios Pima, quienes tienen un fondo genético para obesidad, demostraban que la intolerancia a la glucosa observada en estos sujetos obesos era primariamente debida a una reducción de la acción periférica de la insulina, mientras que la función secretora del páncreas era normal, sin embargo esta situación puede iniciar un ciclo que conduce a un déficit en la respuesta de las células beta y la consecuente aparición de diabetes.

Por otro lado, desde 1990 el grupo de Kahn en el Joslin Diabetes Center (5) estableció que una o inclusive dos décadas antes que se diagnostique la diabetes tipo 2 ya se observa en familiares de diabéticos una reducida capacidad de consumo de glucosa, acompañada de hiperinsulinemia, sugiriendo un defecto primario en la respuesta del tejido periférico a la insulina y glucosa, y no en la célula beta.

Sin embargo, en 1995 Pimenta y col (6) en un estudio realizado en individuos de origen europeo, familiares en primer grado de diabéticos tipo 2, concluyen que es una disfunción de la célula beta la lesión genética primaria en la diabetes tipo 2 y no la alteración en la sensibilidad a la insulina. Ellos discuten los resultados de Kahn y atribuyen éstos a la presencia de obesidad en el grupo estudiado; así, dicen que la insulino-resistencia no está relacionada directamente con el desarrollo de la

diabetes per se, sino que es una consecuencia de la obesidad.

En nuestro estudio, a pesar de tratarse de individuos con riesgo de diabetes tipo 2, no se encontró ningún caso con intolerancia a la glucosa, probablemente porque se partió de individuos con cifras basales de glucosa dentro del rango normal, es decir, por debajo de 110 mg/dL.

Lo que si resultó notable fue la presencia de hiperinsulinemia en las respuestas a la sobrecarga glucosada. Esta hiperinsulinemia estuvo mas bien asociada a la presencia de obesidad tanto en hombres como en mujeres, sin embargo cuando se combinaba obesidad y antecedentes de diabetes tipo 2, tanto las cifras de insulina basal como la respuesta insulínica resultaron menores, lo que nos indica que en los individuos donde se sobreponen estos dos factores de riesgo, se observa un déficit en la secreción de insulina.

Eriksson y col (7) al tratar de identificar defectos metabólicos tempranos en sujetos con riesgo para diabetes tipo 2, concluyeron que aunque la insulino-resistencia obviamente precede a la deficiencia insulínica, no se puede decir que la insulino-resistencia conduce a insulino deficiencia, pero en cualquier caso una alteración de la tolerancia a la glucosa se desarrolla antes de que la función de la célula beta se altere.

En este trabajo se encontró que puede observarse ya un déficit en la secreción de insulina, sin alterarse la respuesta glicémica, probable-

mente por la superposición de factores de riesgo. Por lo que estos resultados apoyan la consideración de Elbein y col (8) de que individuos con una predisposición genética para diabetes muestran una reducida respuesta compensatoria de la célula beta a la reducida sensibilidad a la insulina asociada con la obesidad y así proponen que esa compensación alterada puede ser una de las manifestaciones del defecto genético en individuos susceptibles. Este hallazgo ayuda a explicar el efecto multiplicador de la historia familiar y obesidad en el riesgo de diabetes.

En un estudio realizado por Grill y col. (9) se encontró que en sujetos con diabetes tipo 2, la presencia de historia familiar de diabetes estuvo asociada con disminución de la secreción de insulina mas que con insulino-resistencia. Dichos resultados son compatibles con un papel mas importante de una baja secreción de insulina en la influencia diabetogénica de una historia familiar de diabetes en hombres de mediana edad (35-54 años) en Suecia. Ellos concluyen diciendo que el alto riesgo para diabetes que presentan los individuos de edad mediana, con historia familiar y obesidad, hace imperativo que éstos deben ser identificados en la población general para una intervención terapéutica.

Asimismo, Fernández-Castañer y col (10) habían sugerido, por estudios realizados con familiares en primer grado de diabéticos tipo 2, que la disfunción de la célula beta es el

factor clave en la aparición y progresión de la diabetes.

Edelstein y col. (11) han analizado varios estudios prospectivos y encuentran que la incidencia de diabetes tipo 2 se incrementa levemente con el aumento de la glucosa basal entre 5,2 y 6 mmol/L (83 mg/dL a 96 mg/dL) pero en forma muy prominente al pasar al último cuartil de 6,1 a 7,7 mmol/L (96,2 a 123 mg/dL) mientras que se observa un incremento lineal en la incidencia con la glicemia a las 2 h entre 7,8 mmol/L y 11 mmol/L, es decir entre 140 y 198 mg/dL.

En un trabajo realizado con el propósito de comparar el comportamiento de la glicemia basal y la prueba de sobrecarga glucosada como pesquisa para diabetes en pacientes obesos, Mannucci y col. (12) concluyen que una glicemia basal de 7,0 mmol/L no muestra una sensibilidad suficiente para pesquijaje de diabetes en individuos obesos mientras que cifras de 6 mmol/L en ayunas, si tiene una sensibilidad satisfactoria; sin embargo, no lo es para diagnosticar intolerancia ya que, según ellos, la alteración de la glicemia basal tiene características fisiopatológicas diferentes a la intolerancia a la glucosa y no se puede asumir que tenga el mismo valor pronóstico que la intolerancia.

Se ha descrito que estados subclínicos de intolerancia a la glucosa están asociados con un 42-77% mayor riesgo para mortalidad de todo tipo (13) y de 15 a 54% mayor riesgo para enfermedad cardiovascular. Desde 1990 se han llevado a cabo

doce estudios epidemiológicos que relacionan tolerancia glucosada con mortalidad. Todos muestran un consistente gradiente de mortalidad a través de las categorías de empeoramiento de la intolerancia. Otros estudios también han mostrado un incremento de riesgo de muerte por niveles elevados de glucosa a las 2 h (13).

En este estudio aunque no se tuvo ningún caso con cifras basales de glicemia superiores a 110 mg/dL hubo 20 individuos (10/58 hombres = 17,2% y 10/77 mujeres = 13%) con cifras superiores a 96 mg/dL, pero solo un 9% entre las mujeres y un 5,2% entre los hombres con cifras superiores a los 140 mg/dL a las 2 h post sobrecarga, aunque ninguno sobrepasó los 198 mg/dL. Ahora bien, en un 10% de los hombres obesos y solo en un 0,02% de las mujeres obesas se obtuvieron cifras superiores a los 200 mg/dL pero a los 30 o 60 min, lo que según las nuevas condiciones de la Asociación Americana de Diabetes no pueden considerarse como anormales. Por ello podemos concluir que las cifras de glicemia no estuvieron alteradas en nuestra población a riesgo.

En cuanto a los valores de insulina, las cifras basales se encontraron en un rango entre 2,9 a 168 μ U/mL en las mujeres (dependiendo de los factores de riesgo asociados) con un promedio de $17,9 \pm 2,3$ μ U/mL y entre los hombres, el rango fue de 4,5 a 77,5 μ U/mL, con un promedio de $20,8 \pm 2,0$ μ U/mL. Si comparamos estas cifras con las obtenidas en el Diabetes Prevention

Program (DPP) (14) para la población hispana de Norteamérica, similares en cuanto a edad, IMC y antecedentes familiares de diabetes, observamos que nuestras cifras son semejantes a las obtenidas por ellos entre las mujeres, puesto que el promedio de la insulina basal para las hispanas en ese estudio fue de 168 pmol/L (28 μ U/mL) con un rango de 32,4 a 720 pmol/L (5,4 a 120 μ U/mL) mientras que para los hombres las cifras del DPP son bastante superiores: 178 pmol/L (29,6 μ U/mL) como promedio, con un rango de 42,6 a 1.104 pmol/L (7,1-184 μ U/mL).

El Estudio de Botnia (15) encontró que aproximadamente un 10% de individuos con curvas de tolerancia glucosada normal, presentaban síndrome metabólico, siendo mas frecuente en hombres que en mujeres (15 vs 10%). Encontraron además, que el riesgo para enfermedad coronaria se incrementaba tres veces en los sujetos con este síndrome (obesidad, dislipidemia, hipertensión y microalbuminuria), lo mismo la mortalidad por enfermedad cardiovascular. Comparado con sujetos sin el síndrome metabólico, la mortalidad total (18 vs 4,6; $p < 0,001$) y la mortalidad cardiovascular (12 vs 2,2; $p < 0,001$) estuvieron aumentadas en los sujetos con el síndrome. En ese estudio la dislipidemia estuvo asociada en forma significativa con enfermedad coronaria, pero particularmente en los diabéticos.

Por otro lado Haffner y col (16), analizando la conversión hacia dia-

betes tipo 2 de individuos con insulino-resistencia, insulino-deficiencia o ambos, encuentran que los cambios aterogénicos se observaban principalmente en aquellos con insulino-resistencia, por lo que recomendaban que las estrategias para prevenir diabetes tipo 2 deben enfocarse hacia una intervención insulino-sensibilizante y no a intervención que incremente la secreción de insulina, debido a sus potenciales efectos sobre el riesgo cardiovascular.

En nuestro estudio, si bien las cifras basales de glucosa estaban dentro de los límites normales, lo mismo que la respuestas glicémicas, el alto porcentaje de antecedentes de diabetes tipo 2 (~83%), de alteraciones lipídicas (~80%), de obesidad (~85%) y la hiperinsulinemia tanto basal como post sobre carga, colocan en situación de alto riesgo a este grupo de individuos, sobre todo a la población masculina.

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia y al CONICIT- Venezuela por su apoyo financiero.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. REPORT OF THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Diabetes Care, 2000; 23 (Sup 1): S4-S19.
2. FLOREZ H., RYDER E., CAMPOS G., FERNANDEZ V., MO-
RALES L.M., VALBUENA H., RINCÓN E., GOMEZ M.E., RALEIGH X.: Women relatives of Hispanic patients with Type diabetes are more prone to exhibit metabolic disturbances. Invest Clin 1999; 40(2):127-142.
3. CONSENSO VENEZOLANO DE LÍPIDOS. International Lipid Information Bureau. Capítulo Venezuela. Parke Davis, 2000. pp 1-39.
4. LILLIOJA S., MOTT D.M., HOWARD B.V., BENNETT P.H., YKI-JARVINEN H., FREYMOND D., NYOMBA B.L., ZURLO F., SWINBURN B., BOGARDUS C.: Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. N Engl J Med 1988; 318:1217-1225.
5. WARRAN J.H., MARTIN B.C., KROLEWSKI A.S., SOELDNER J.S., KAHN C.R.: Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. Ann Intern Med 1990; 113: 909-915.
6. PIMENTA W., KORYTKOWSKI M., MITRAKOU A., JENSSEN T., YKI-JARVINEN H., EVRON W., DAILEY G., GERICH J.: Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. Evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first degree NIDDM relative. JAMA 1995; 273: 1855-1861.

7. ERIKSSON J., FRANSSILA-KALLUNKI A., EKSTRAND A., SALORANTA C., WIDEN E., SCHALIN C., GROOP L.: Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989; 321: 337-343.
8. ELBEIN S.C., WEGNER K., KAHN S.E.: Reduced B-cell compensation to the insulin resistance associated with obesity in members of Caucasian familial type 2 diabetic kindreds. *Diabetes Care* 2000; 23: 221-227.
9. GRILL V., PERSSON G., CARLSSON S., NORMAN A., ALVARSSON M., OSTENSSON C.G., SVANSTROM L., EFENDIC S.: Family history of diabetes in middle-aged Swedish men is a gender unrelated factor which associates with insulinopenia in newly diagnosed diabetic subjects. *Diabetologia* 1999; 42(1):15-23.
10. FERNANDEZ-CASTAÑER M., BIARNÉS J., CAMPS I., RIPOLLÉS J., GOMEZ N., SOLER J.: Beta-cell dysfunction in first-degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996; 13:953-959.
11. EDELSTEIN S.L., KNOWLER W.C., BAIN R.P., ANDRES R., BARRETT-CONNOR E.L., DOWSE G.K., HAFFNER S.M., PETTITT D.J., SORKIN J.D., MULLER D.C., COLLINS V.R., HAMMAN R.F.: Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM. An analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997; 46: 701-710.
12. MANNUCCI E., BARDINI G., OG-NIBENE A., ROTELLA C.M.: Comparison of ADA and WHO screening methods for diabetes mellitus in obese patients. *American Diabetes Association. Diabet Med* 1999; 16: 579-585.
13. SAYDAH S.H., LORIA C.M., EBERHARDT M.S., BRANCATI F.L.: Sub clinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:447-453.
14. THE DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP. The Diabetes Prevention Program. Baseline characteristics of the randomized cohort. *Diabetes Care* 2000; 23: 1619-1629.
15. ISOMAA B., ALMGREN P., TUOMI T., FORSEN B., LAHTI K., NISSEN M., TASKINEN M.R., GROOP L.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
16. HAFFNER S.M., MYKKANEN L., FESTA A., BURKE J.P., STERN M.P.: Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101: 975-980.